

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CARCINOMA COLORRECTAL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO MULTIVARIANTE.

TESIS DOCTORAL

ROBERTO MARTÍNEZ FERNÁNDEZ

MADRID 1.996

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CARCINOMA COLORRECTAL.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO MULTIVARIANTE.

Directores: Prof. Santiago Tamames Escobar.

Prof. Dámaso S. de Vega García.

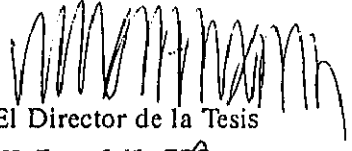
TESIS DOCTORAL

ROBERTO MARTÍNEZ FERNÁNDEZ

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Los abajo firmantes, directores de la Tesis Doctoral "Factores pronósticos en el carcinoma colorrectal. Análisis estadístico multivariante", de D. Roberto Martínez Fernández, certifican que ha sido realizada bajo su dirección en el — Departamento de Cirugía, de la Universidad Complutense de Madrid, y que reúne — méritos para poder ser presentada y defendida ante el Tribunal calificador.

V.º B.º
EL TUTOR (2)


El Director de la Tesis

D.N.I.: 141.578
Catedrático de Cirugía

Fdo.: _____
(fecha y firma)

Madrid, 30 de Abril de 1996.

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

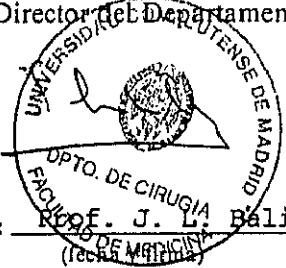
Prof. Titular de
D.N.I.: 7.778.905. Cirugía.

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

LATESIS DOCTORAL "FACTORES PRONOSTICOS EN EL CARCINOMA COLORRECTAL. ANALISIS ESTADISTICO MULTIVARIANTE", REALIZADA POR D. ROBERTO MARTINEZ FERNANDEZ, HA SIDO CONSIDERADA POR EL CONSEJO DE DEPARTAMENTO APTA PARA SER PRESENTADA ANTE EL TRIBUNAL CALIFICADOR

Fecha reunión
Consejo Departamento
15 de abril de 1996

El Director del Departamento


Fdo.: Prof. J. L. Balibrea
(fecha y firma)

*A mis padres y a Juana por estar a
mi lado en cualquier circunstancia.*

AGRADECIMIENTOS:

Al Profesor Dr. D. Santiago Tamames Escobar, bajo cuya tutela me he formado y en cuya Cátedra ha sido posible realizar este trabajo, por aceptar la dirección de esta Tesis Doctoral y por prestar los medios necesarios para realizarla.

Al Profesor Dr. Dámaso S. De Vega García, amigo y maestro, por haber propuesto y estimulado la realización de esta Tesis Doctoral, por la impagable ayuda que me ha proporcionado y el tiempo dedicado, sin los cuales hubiera sido imposible la realización de este trabajo y por inculcarme la inquietud y el interés científico.

A los Profesores Dr. D. Fernando Angulo, Dr. D. Carlos Martínez Ramos, Dr. D. Alonso Bautista Gallo, Dra. D^a. Elizabeth Vincent Hamelin, Dr. D. Santiago Tamames Gómez; a los Jefes Clínicos Dr. D. Abelardo Moralejo Alvarez, Dr. D. Domingo Rodríguez Peña; a los Facultativos Especialista de Área Dr. D. Fernando Esteban, Dr. D. José Ramón Núñez Peña; a los residentes Dres. Juan Martínez-Piñeiro, Francisco Sánchez García, Carmen Castro Savoie, Rodrigo Sanz López, Thomas W. Jorgensen, María Ruiz de Gopegui, Manuel Durán Poveda, Pedro Mata González, Arturo Almeida Guevara y José Luis Senovilla; a la Srta. Lola Morillas y demás integrantes del servicio de Cirugía III del Hospital Universitario San Carlos que en todo momento me han brindado su ayuda y estímulo.

Al Servicio de Oncología Médica por poner a nuestra disposición sus archivos e historias clínicas.

Al personal de Consultas Externas por su colaboración en el seguimiento de los pacientes y en la recopilación de datos.

Al personal del Archivo Central de Historias Clínicas por su inestimable ayuda en la localización de los historiales clínicos.

A la Unidad de Investigación Epidemiológica, y especialmente a la Dra. Cristina Fernández Pérez por su ayuda en el análisis matemático y por resolver nuestras dudas en la materia.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.	1
1. FACTORES DE RIESGO.	5
2. FACTORES PRONÓSTICOS.	8
2.1. Datos pronósticos de la historia clínica.	10
2.2. Datos pronósticos bioquímicos.	15
2.3. Datos pronósticos terapéuticos.	28
2.3.1. Tratamiento quirúrgico.	28
2.3.2. Tratamiento coadyuvante.	39
2.4. Datos pronósticos anatomopatológicos.	48
2.4.1. Aspectos macroscópicos.	48
2.4.2. Aspectos microscópicos.	50
2.5. Seguimiento postoperatorio.	60
II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.	61
III. MATERIAL Y MÉTODO.	64
1. SELECCIÓN DE PACIENTES.	65
2. RECOGIDA DE INFORMACIÓN.	66
3. DATOS DE SEGUIMIENTO	76
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	77

IV. RESULTADOS.	79
1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE.	80
2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO UNIVARIANTE.	106
3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO MULTIVARIANTE	131
 V. DISCUSIÓN.	 133
 VI. CONCLUSIONES.	 166
 VII. BIBLIOGRAFÍA.	 169
 VIII. ANEXOS.	 224

I. INTRODUCCIÓN.

El **cáncer de colon y recto** es el más frecuente del aparato digestivo. La cifra anual de invalideces y muertes por esta causa, y sus repercusiones socioeconómicas, constituye un grave problema y supone un reto a la medicina actual. Pese al perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas y terapéuticas, logrado en las últimas décadas, apenas se ha modificado la tasa de supervivencia de los últimos 30 años ^{1,2}.

El **cáncer colorrectal** ocupa, a nivel mundial, el tercer lugar entre las enfermedades malignas en los varones, tras los tumores pulmonares y gástricos, y el cuarto en las mujeres, tras los de mama, cérvix y estómago. Existen diferencias geográficas en su distribución, con una alta incidencia en Europa Occidental y Norteamérica, una incidencia media en Europa Oriental y Japón y una baja presencia en países subdesarrollados de África y Oriente Medio ³.

En Estados Unidos, el **cáncer colorrectal** es la **segunda causa de mortalidad** por cáncer, tan sólo superada por el cáncer de pulmón. Se diagnostican anualmente 155.000 casos nuevos, de los cuales un 70 % son de

colon y el 30 % restante de recto. La mortalidad anual estimada es de 61.000 pacientes. Esta enfermedad representa alrededor del 15 % del total de los nuevos diagnósticos de cáncer, excluidos los carcinomas in situ y los tumores de piel no melanóticos, y el 13 % del total de las muertes por cáncer. En U.S.A. la probabilidad de que un hombre blanco padezca un cáncer colorrectal es del 6.8 % y de que muera por esa causa del 2.9 %; para las mujeres blancas los parámetros estimados son el 6.8 % y el 3.1%, respectivamente ⁴.

Afecta, fundamentalmente, a pacientes mayores, con una edad media de diagnóstico de 71 años para los tumores de colon y de 69 para los rectales ⁴. Para Decosse⁵ su incidencia aumenta con la edad. Así, el riesgo de que un paciente menor de 65 años padezca esta enfermedad es de 19 por 100.000/habitantes, mientras que en los mayores es de 337 por 100.000, con una relación, entre unos y otros, de 1:20 ⁵. Según Kenneth ⁴ la incidencia en pacientes de 30-34 años es de 2.9/100.000 habitantes, en los mayores de 85 años es de 531.6/100.000.

En el Reino Unido se diagnostican anualmente 25.000 nuevos casos, de los cuales 6.000 son rectales. Más del 70 % (19.000 casos) fallecen a consecuencia de la enfermedad. En un 35 % de los casos, el proceso es incurable en el momento del diagnóstico y un 50 % mueren en un plazo de 5 años, a pesar de que la operación tuviera un carácter curativo. La mortalidad ajustada por edad no se ha modificado en los últimos 30 años ⁶.

Según la Encuesta Nacional de los años 1.987-1.992, el cáncer colorrectal es la tumoración maligna más frecuentemente operada en los Servicios de Cirugía

españoles. Su incidencia oscila entre 12 y 23 casos/100.000 habitantes/año, con una mortalidad comprendida entre 6-9/100.000 habitantes/año ⁷.

La incidencia de cáncer colorrectal en España tiende a aumentar ⁸, al igual que en el resto del mundo occidental, probablemente debido a que la distribución por edades se está desplazando hacia etapas más avanzadas ³. Se está percibiendo un notable cambio en la distribución de los tumores colorrectales en los últimos 40 años, aumentando los de colon frente a los de recto ⁷, a expensas fundamentalmente de los de lado derecho ⁹. El acceso a porciones proximales del colon con los sigmoidoscopios flexibles actuales justificaría el mayor número de tumores derechos diagnosticados.

En España, el carcinoma colorrectal es la cuarta causa de muerte por tumores malignos, en varones, tras los tumores de pulmón, estómago y próstata. La tasa de fallecimientos es de 13.84/100.000 varones, mientras que por las otras tres causas citadas es de 45, 26 y 18/100.000 varones respectivamente. Es la tercera causa en mujeres (10.62/100.000 habitantes), tan sólo superada por los tumores de mama y estómago (17 y 13/100.000 habitantes respectivamente) ⁸.

Según el Instituto de Estadística Español el 9 % de los fallecimientos por tumores malignos son achacables al carcinoma colorrectal. Ello supondría el 40 % de las muertes, si sólo se tienen en cuenta los tumores malignos digestivos ¹⁰.

Mediavilla ⁸, tras hacer un análisis de la mortalidad por cáncer de colon y recto en un periodo de 30 años, observa en la recta de regresión una tendencia ascendente, que es significativa en los varones, pero no en las mujeres. Por tanto, en España no sólo aumenta el número de cánceres de colon y recto, como en el

resto del mundo, sino que también aumenta la mortalidad, a diferencia de lo que ocurre en otros países industrializados. Probablemente, es consecuencia de que en éstos el diagnóstico es más precoz. En su estudio estadístico concluye que hacia el año 2.000 las tasas de mortalidad estarán próximas al 17 y 10 por 100.000 habitantes/año para varones y mujeres, respectivamente ⁸.

1. FACTORES DE RIESGO.

Múltiples factores juegan un importante papel en la génesis de los tumores colorrectales, pero no se ha podido objetivar una clara relación causa/efecto. Las tasas de incidencia y mortalidad varían ampliamente a lo largo del mundo, indicando la influencia de factores ambientales, de hábitos de vida y de bases genéticas.

En general, en los grupos de población que emigran a otros países se produce un cambio en el riesgo de padecer algunos tipos de tumores, adaptándose progresiva y rápidamente al de los países receptores. Concretamente, el riesgo de padecer cáncer colorrectal parece que es uno de los que cambia más rápidamente en sucesivas generaciones de emigrantes ⁴. Se han observado diferencias de incidencia entre la población rural y la urbana, siendo notablemente más alta en esta última ¹¹. También, es ligeramente mayor el riesgo (0.7 veces), en los pacientes con ingresos más altos ¹¹. En Estados Unidos la incidencia de esta neoplasia es similar entre blancos y negros.

También hay diferencias según las creencias religiosas. Así, es más frecuente en los Judíos y menos en los Mormones y Adventistas (30-40 % menor),

probablemente porque en éstos está prohibido el uso de tabaco, alcohol, te, o café e incluyen en su dieta abundantes cereales, vegetales y frutas ⁴.

Burkitt, en 1.971 ¹², publicó que la dieta compuesta por abundantes carbohidratos refinados y parcialmente exenta de fibras no reabsorbibles era el **factor dietético** más importante, aunque no el único, responsable del cáncer colorrectal; y ello, por varias razones: aumentan el tiempo de tránsito y el tiempo de contacto entre los potenciales agentes cancerígenos y la mucosa intestinal, y alteran el metabolismo de las bacterias intestinales, facilitándose la producción de factores iniciadores y promotores del cáncer. En resumen, la fibra no absorbible favorece la eliminación de todos estos productos de acción carcinógena ¹².

También, se ha sugerido que la ingesta abundante de vegetales, vitamina A, C y de carotenos disminuiría el riesgo de sufrir este tipo de tumores; por el contrario, el consumo frecuente de proteínas, alcohol y tabaco lo aumentaría. Actualmente, no se ha podido establecer una relación causa/efecto entre estas noxas y el cáncer colorrectal ⁴.

Entre el 5 % y el 10 % de los tumores colorrectales se consideran hereditarios. Una parte de ellos se presentan en familias con **poliposis adenomatosa familiar**, fácilmente detectables por la presencia de pólipos adenomatosos a lo largo del colon. Sin embargo, los tumores de colon no asociados a poliposis (**Síndrome de Lynch**) son, como mínimo, cinco veces más frecuentes que la poliposis familiar, y no tienen ningún marcador clínico o biológico que permita detectarlos fácil y precozmente ¹³. El síndrome de Lynch se caracteriza por transmitirse de forma autosómica dominante, por afectar predominantemente al colon proximal y a pacientes jóvenes (entre 40 y 45 años), por acompañarse

frecuentemente de tumores sincrónicos y/o metacrónicos y por el mayor riesgo de padecer otras enfermedades malignas ^{13, 14, 15}. Recientemente se ha estimado que la contribución del síndrome de Lynch al total de los cánceres colorrectales es de 1-2 %, aunque quizá sea un cálculo inferior al real ¹⁶. Algunos, lo consideran como el factor de riesgo identificable más frecuente del cáncer de colon ¹³.

Los pacientes con pólipos adenomatosos mayores de 1 cm o con pólipos vellosos tiene un alto riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal ¹⁷.

Matsumoto¹⁸ ha estudiado el papel de las lesiones no polipoideas (caracterizadas endoscópicamente, por una mínima elevación con depresión de la mucosa) en la patogénesis del cáncer colorrectal. Encuentra un 6.4 % de lesiones no polipoideas, especialmente en recto y colon sigmoides, en las que la incidencia de cáncer es del 19 % (frente al 6.8 % de la polipoideas). Concluye que tienen mayor probabilidad de ser precursoras del cáncer; debiéndose extremar la vigilancia para detectarlas, ya que son más infrecuentes que las polipoideas.

Los pacientes con **colitis ulcerosa** tienen un alto riesgo de desarrollar un cáncer en el curso de los 5-8 años desde el inicio de los síntomas inflamatorios. Tras 10 años de evolución, aproximadamente un 5 % de los enfermos acaban desarrollando un tumor. El riesgo aumenta progresivamente con el tiempo de evolución de la enfermedad inflamatoria ^{19, 20}.

La incidencia de cáncer colorrectal asociado a **enfermedad de Crohn** es menor que para la colitis ulcerosa. El riesgo de que se desarrolle esta neoplasia es de 4 a 20 veces mayor que el de la población general ²¹, especialmente en

jóvenes, menores de 30 años. Ello se explicaría por la importante proliferación bacteriana que ocasiona el estasis en las porciones inflamadas del intestino ²¹.

Se ha sugerido que podría haber una correlación entre el cáncer de mama y el colorrectal, documentándose una mayor prevalencia de lesiones cólicas polipoideas en las enfermas portadoras de carcinoma de mama ⁴.

Hay controversias respecto a si la **colecistectomía** incrementa el riesgo de cáncer, especialmente en mujeres y en el colon derecho. Se dice, que en pacientes colecistectomizados hay un aumento de ácidos biliares secundarios que tendrían influencia en la patogénesis tumoral. Este dato no se ha podido confirmar ^{22, 23}.

La práctica de una **ureterosigmoidostomía** aumenta de 100 a 550 veces, respecto a la población general, el riesgo de padecer un tumor en la zona de implantación del uréter. Parece ser que agentes carcinógenos urinarios, por un lado, y la presencia de material fecal en la anastomosis, por el otro, serían los responsables de la transformación maligna ²⁴.

2. FACTORES PRONÓSTICOS.

La frecuencia de este tipo de tumores y los resultados obtenidos tras el tratamiento quirúrgico apenas han variado en las últimas décadas. Se ha observado que la supervivencia está en función de una serie de factores pronósticos dependientes del tumor, por un lado, y del huésped por el otro.

La clasificación de los enfermos con carcinoma colorrectal según sus posibilidades de curación o de recurrencia local y/o sistémica se fundamenta en la identificación de los factores que tienen una significación pronóstica individual. La

estratificación de los pacientes en función del pronóstico es fundamental. Permitirá, primero, comparar grupos homogéneos; segundo, modificar las actitudes terapéuticas y, tercero, establecer un programa de seguimiento individualizado.

Existen una gran cantidad de factores que con influencia potencial en el pronóstico tardío de los enfermos portadores de un cáncer colorrectal. La bibliografía es abundante al respecto.

El Comité de la American Society of Colon and Rectal Surgeons, tras revisar múltiples datos y trabajos ha indicado que en lo sucesivo, la valoración del pronóstico debería fundamentarse en la combinación de datos clínicos, patológicos y quirúrgicos, valorados estadísticamente mediante análisis multivariantes²⁵. En el futuro otros factores como la ploidia tumoral y los recogidos en la tabla Nº 1 podrían tener valor independiente²⁵.

FACTORES CON VALOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE.

FACTORES CLÍNICOS:	
Tratamiento Paliativo	No cirugía Tumor residual local Tumor residual distal
Tratamiento Curativo	Duración de los síntomas Obstrucción Movilidad/fijación (Edad, Sexo, Localización)*
FACTORES PATOLÓGICOS:	
Anatómicos	Grado de invasión local Número de ganglios afectados Invasión vascular
Arquitectura tumoral	Diferenciación tumoral Infiltración de los bordes Respuesta linfocítica

*Estadísticamente casi significativos.

Tabla Nº 1.

Esquemáticamente hemos subdividido el estudio de dichos factores en cuatro apartados: datos de la historia clínica, bioquímicos, terapéuticos y anatomopatológicos.

2. 1. DATOS PRONÓSTICOS DE LA HISTORIA CLÍNICA.

Los datos clínicos que pueden influir en el pronóstico se refieren al sexo, la edad, las manifestaciones clínicas y su duración, fundamentalmente.

2. 1. 1. RAZA.

Parece existir una incidencia, ligeramente mayor, de cáncer colorrectal en la raza blanca, con pequeñas diferencias según los distintos autores ^{2, 26}. Para Michelasi ²⁷, los caucasianos tienen mejor pronóstico que los de raza negra.

2. 1. 2. SEXO.

Hay controversia en lo que se refiere a la influencia pronóstica del sexo. La mayoría de los autores señalan que no tiene significación pronóstica independiente ^{28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36} ni influye en la aparición de recidivas ³⁷. Otras series han señalado, sin embargo, mayor supervivencia en los varones ³⁸, o en la mujeres ^{39, 40, 41, 42, 43, 44, 45}. Algunos, han sugerido, incluso la posible influencia hormonal y gestacional en el cáncer colorrectal ^{39, 40, 46, 47} y la utilidad de la ooforectomía, hoy rechazada, salvo que los ovarios estén infiltrados ⁴⁸.

2.1.3. EDAD.

Se han publicado numerosos trabajos con resultados contradictorios respecto a la influencia de la edad, en el pronóstico a largo plazo.

En general, se admite que la edad puede influir en el pronóstico en cuanto que conlleva una mayor incidencia de enfermedades asociadas ^{49, 50, 51, 52}, una alta frecuencia de formas complicadas ^{49, 52, 53} y de cirugía urgente ^{49, 52, 53, 54}, una menor tasa de resecabilidad ^{49, 55, 56} y formas tumorales más avanzadas ^{53, 55}. Todo ello implicaría mayor morbi-mortalidad operatoria ^{49, 50, 51, 52, 57, 58, 59} y peores resultados tardíos ^{34, 44, 49, 53}.

Dos grupos se han considerado especialmente importantes: los menores de 40 años y los mayores de 70. En el primer caso, se ha comunicado que el peor pronóstico depende de la mayor agresividad tumoral ^{45, 60}, la mayor frecuencia de lesiones pobremente diferenciadas ^{45, 49, 61, 62, 63} o de tipo mucoide ^{45, 61, 62} o la mayor invasión ganglionar y metastásica ^{45, 60, 64, 65, 66}. En cuanto a los mayores, tendrían mayor riesgo operatorio, por causas de tipo cardiovascular, pulmonar, nutricional, insuficiencia renal o hepática, patología cerebral... ^{35, 50, 53, 55, 67, 68, 69, 70}.

Según unos trabajos, para un mismo tipo y extensión del tumor los jóvenes tendrían mejor pronóstico ^{29, 39, 40, 71} y para otros sería peor ^{72, 73, 74}. Otros autores, sin embargo, no consideran a la edad como un factor pronóstico independiente ^{30, 31, 32, 33, 35, 38, 50, 51, 55, 64, 75, 76, 74}.

2.1.4. ANTECEDENTES.

Dentro de los antecedentes se han analizado los familiares y personales y la presencia de enfermedades asociadas. No se ha observado influencia pronóstica de la presencia de historia familiar cancerosa ³⁴, aún cuando una gran proporción de enfermos, el 19.4 %, según Martínez ⁷⁷ tienen antecedentes familiares de neoplasias o de poliposis. El único elemento con influencia es la

poliposis familiar cólica, que justificaría una mayor y más precoz aparición de tumores colorrectales múltiples. No obstante, dichos tumores no parecen tener mayor agresividad ^{78, 79} ni peor pronóstico que los carcinomas de aparición esporádica ^{80, 81}. Un 40 % de los pacientes tienen lesiones polipoideas cólicas ⁷⁷.

Las enfermedades asociadas, presentes en el 21 % de los casos de Hermanek ³⁶, no parecen tener valor pronóstico.

2.1.5. DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS.

La duración de la sintomatología ha sido valorada en múltiples trabajos, con resultados variados. En general, se admite que el tiempo de evolución de los síntomas no influye en la supervivencia ^{32, 33, 34, 38, 39, 82, 83, 84}. No obstante, algunos, estratificando los periodos, han señalado mejores resultados en los enfermos con duración de los síntomas menor de un mes y mayor de un año ^{28, 30, 59, 85}.

2.1.6. PRIMER SÍNTOMA.

El primer síntoma clínico referido, en el 40.8 % de los casos es la presencia de sangre en el tubo digestivo, ya sea en forma de rectorragias o melenas; le sigue el cambio en el ritmo deposicional (17.5 %) y el dolor abdominal (12.5 %) ⁸³. Se ha descrito que las lesiones que debutan con sangrado intestinal o alteraciones del tránsito ha pasado en los últimos años del 30 al 17 %. Pese a ello, la rectorragia es el síntoma que con más frecuencia motiva al paciente a acudir al médico, aunque no es un dato que influya en los resultados a largo plazo ³⁰.

2.1.7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Diversos autores han señalado que la **hemorragia** es el síntoma más favorable ^{33, 59, 86}. Su presencia se acompaña de mejores índices de supervivencia, a diferencia de lo que ocurre con dolor abdominal ⁵⁹. Las alteraciones del **hábito intestinal** o el **dolor**, señalados por McDermott ⁸⁷ como los síntomas más frecuentes, no influyen en el pronóstico ^{59, 87}.

2.1.8. NÚMERO DE SÍNTOMAS.

Se ha señalado que el **número de síntomas** tendría una influencia pronóstica ^{38, 88}, especialmente en los tumores cólicos, aunque no en los rectales. Dato que no ha sido confirmado en otras series ³².

2.1.9. FORMA DE PRESENTACIÓN.

La forma de presentación complicada es uno de los factores considerados, de forma universal, como de valor pronóstico inequívoco. La mayoría de la series señalan un peor pronóstico de las formas complicadas, que se ven gravadas con una alta mortalidad operatoria ^{30, 89, 90, 91, 92, 93, 94} y unos pobres resultados tardíos ^{32, 33, 43, 59, 74, 90, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99}.

Entre un 6 y un 25 % de los tumores colorrectales se complican ^{89, 100, 101, 102, 103}, bajo la forma de **oclusión** o de **perforación** y en menor grado de **hemorragia masiva**. Ambas situaciones se acompañan de una elevada mortalidad operatoria, que se ha justificado por la mayor edad de los pacientes ^{90, 91, 92, 93, 94}, por la frecuente coexistencia de enfermedades asociadas ^{89, 90, 93, 94, 103}, por la localización tumoral ^{90, 95, 97, 104, 105}, por su diagnóstico tardío ¹⁰⁶, que condicionaría la presencia

de cuadros metabólicos y sépticos muy evolucionados ^{103, 105}, por la necesidad de cirugía urgente ^{91, 92, 93, 94, 107, 108} y por la mayor morbilidad postoperatoria ^{103, 109, 110}. Los pobres resultados tardíos han sido relacionados con la presencia de tumores en estadios más avanzados ^{91, 97, 98, 105, 106}, con mayores índices de recurrencia local y sistémica ^{29, 59, 86, 96} y con menores tasas de resecabilidad ^{90, 93, 94, 105}. Entre las formas ocluidas y perforadas, ésta última se considera de peor pronóstico ^{32, 40, 74, 86, 93, 94, 98, 102}, y además induce la aparición de recidivas de forma más precoz y en mayor número ^{43, 86, 111, 112}. Cuando la perforación es diastásica no aumenta la tasa de recurrencias locales ¹¹³.

2.1.10. EXPLORACIÓN FÍSICA E INSTRUMENTAL.

Dentro de los hallazgos exploratorios, la palpación del tumor, su movilidad, y la presencia de hepatomegalia, se han considerado como posibles factores pronósticos, con resultados irregulares. En el primer caso, la palpación tumoral implicaría, para algunos, un proceso de crecimiento lento, con poca tendencia a metastatizar y sin valor pronóstico, cuando se conoce el estadio tumoral ^{59, 88}; pero, para otros sería un dato negativo ^{59, 83}.

En los tumores rectales la presencia de fijación tumoral ha sido considerada, también, de mal pronóstico ¹¹⁴.

No hay estudios que analicen, especialmente la influencia pronóstica de los procedimientos diagnósticos instrumentales. Esta claro que su utilidad está condicionada por el grado de información que aportan, en cuanto al estadiaje tumoral, y a su nivel de sensibilidad y especificidad. La sonoendoscopia rectal, parece ser el método que aporta más información sobre el grado de invasión

intraparietal y de estructuras vecinas^{57, 115, 116, 117}. Permite detectar hasta el 33 % de los ganglios menores de 5 mm²²¹. Su sensibilidad es del 71-78 %, su especificidad del 80-89 %, su valor predictivo positivo del 92 %, su valor predictivo negativo del 62 % y su seguridad diagnóstica del 77 %^{118, 119, 120}.

2.2 DATOS PRONÓSTICOS BIOQUÍMICOS.

Se incluyen en este apartado los datos bioquímicos generales y básicos junto a los marcadores tumorales, especialmente el CEA.

2.2.1. BIOQUÍMICA BÁSICA.

Diversos trabajos han analizado el valor pronóstico de los parámetros bioquímicos generales, como la tasa de hemoglobina y hematíes, la proteinemia, los enzimas hepáticos y los reactantes de fase aguda. Las conclusiones son variadas. Algunos autores^{32, 59}, tras realizar análisis multivariantes, no encuentran que la anemia preoperatoria influya significativamente en la supervivencia.

La cuantificación de **reactantes de fase aguda** y de los **enzimas hepáticos**, fosfatasa alcalina (FA), γ GT..., puede ser útil para conocer si la diseminación del tumor es moderada o extensa¹²¹. Pero, una vez conocido el estadio anatomopatológico, no añaden información pronóstica. Incluso, se ha comprobado que en ausencia de metástasis hepáticas, los enfermos con FA elevada, no tienen peor pronóstico, ni mayor probabilidad de desarrollarlas¹²². No obstante, algunos autores han sugerido que la correlación de las cifras de FA, el estadio de Dukes y la edad, podría predecir el riesgo de metástasis hepáticas¹²³.

2.2.2. MARCADORES TUMORALES.

Los marcadores tumorales son sustancias de naturaleza proteica y de carácter enzimático e inmunológico producidas por las células tumorales. Su presencia en el plasma, por encima de unos valores, denotaría la existencia de una tumoración ¹²⁴.

Los marcadores tumorales ideales deberían reunir las siguientes características: manifestar una correlación positiva entre su nivel sanguíneo y la masa tumoral, ser un factor pronóstico preciso para determinar la agresividad del tumor y ser capaz de predecir las recidivas. En el momento actual, se les reservan funciones diagnósticas y de seguimiento ¹²⁴. En los últimos años se han detectado un gran número de marcadores para el cáncer colorrectal: CEA, Ca 19.9, Ca 50, Ca 195, Ca 242, LSA, MCA, TAG-72, TPA... cuya utilidad real es controvertida. Dada su baja especificidad y sensibilidad, son poco empleados para el diagnóstico tumoral ^{125, 126}. El CEA continúa siendo el marcador que aporta mayor información.

El Antígeno carcinoembrionario (CEA) descrito por Goldman y Freeman en 1.965 ¹²⁷, es el marcador más usado en el carcinoma colorrectal, tanto en el diagnóstico ¹²⁴ y en el seguimiento, como en la predicción de recidivas ^{128, 129}. Sólo de un 26 a un 70 % de los tumores presentan niveles elevados ^{126, 549}. Según Burtin ¹³¹ ello se explicaría porque la mayor parte del antígeno se excreta hacia la luz intestinal, y sólo una pequeña proporción es absorbida, detectándose en la circulación general. Niveles altos de CEA, también, se han comprobado en fumadores ¹²⁴ y en enfermedades benignas, infecciosas e inflamatorias ¹³².

La cantidad de CEA producida por el tumor depende de la masa celular, de su grado de diferenciación histológica y del tipo de DNA celular. Los niveles plasmáticos de CEA no tienen que coincidir con las cifras de CEA producidas por el tumor ¹³³. Una cifra de CEA baja no garantiza que el tumor esté localizado, ni discriminaría, en los tumores pequeños, si hay o no invasión ganglionar ^{28, 121, 134, 135, 136}. Un valor alto suele ir firmemente unido a enfermedad metastásica ^{97, 98, 126, 132, 137, 138, 139}, a un tumor localmente invasivo o a ambos ^{121, 140}, o a un mayor riesgo de recurrencias ^{132, 141, 142, 143, 144, 145}, si bien, en este último caso la sensibilidad es baja ^{37, 139, 146}. Estos datos no han sido confirmados en otras series ⁹⁹.

Se ha señalado que las cifras preoperatorias de CEA tienen valor pronóstico independiente ^{31, 83, 126, 143, 147, 148, 149}, hecho no admitido por otros autores ^{33, 99, 125}. Para algunos, tendría únicamente valor en los tumores resecados en estadio B y C de Dukes ^{99, 126, 150, 151}.

La persistencia postoperatoria de niveles elevados de CEA sugiere la existencia de tumor residual ^{139, 152, 153, 154}. Pero, el hecho de que regrese a valores normales no excluye esta posibilidad ¹⁵². Se ha comprobado que el valor pronóstico es limitado en los enfermos a los que se practicó una resección curativa ^{132, 134}, teniendo interés cuando permanece persistentemente elevado ¹⁵⁵.

Los ascensos del CEA se han relacionado, también, con la ploidia tumoral ¹³⁰, con el grado de diferenciación ¹²⁶ y con el número de ganglios invadidos ¹²⁶. Sin embargo, los datos no son homogéneos. No se correlaciona con la edad ^{126, 156}, con la localización tumoral ^{126, 156} ni con el sexo ¹⁵⁶.

La determinación del CEA está sujeta a una serie de limitaciones de importancia clínica ³¹; la tasa de indetectabilidad es del 15-20 % de los enfermos ^{126, 157}, no se puede distinguir entre el CEA producido por el tumor o por las micrometástasis ocultas ¹⁵⁸ y no establece el punto de corte a partir del cual se definen, con precisión, los enfermos que van a recurrir ^{158, 159}.

El CA 19.9 (Antígeno carbohidratado 19.9) es un marcador tumoral obtenido por técnicas de hibridación molecular, cuya estructura fue identificada por Magnani como la lacto-N-fucopentosa II, un oligosacárido, relacionado con el grupo sanguíneo A de Lewis ¹⁶⁰.

Se ha publicado que en el 58 % de los tumores colorrectales avanzados se obtienen cifras elevadas de CA 19.9 (por encima de 37 U/ml) ^{99, 124, 125}. Su sensibilidad es baja en los tumores colorrectales precoces ¹⁶¹. Tiene menor sensibilidad y especificidad que el CEA, si bien aumentan cuando se emplean simultáneamente ^{124, 125}. Filella ¹²⁵ no aprecia correlación entre los niveles de CA 19.9 y la localización del tumor o el numero de ganglios afectados. Ha observado que las cifras preoperatorias de CA 19.9 tienen valor pronóstico independiente del estadio de Dukes, e informan del riesgo, alto o bajo, de padecer una recidiva ^{99, 125}. Farto ¹²⁴ ha señalado una relación entre el Ca 19.9 y el grado de invasión y diferenciación tumoral.

La α fetoproteína, no se eleva significativamente en los enfermos portadores de cánceres colorrectales. La Ferritina, cuyas concentraciones normales oscilan entre 15 y 455 ng/ml, es poco específica, no elevándose tampoco

significativamente en estos pacientes ¹²⁴. La α -1-antitripsina o la transferrina han tenido valor pronóstico individual en algunos análisis univariantes ⁸³.

El **Antígeno Polipeptídico Tisular (TPA)**, se encuentra en el retículo endoplásmico y en la membrana de las células con elevada actividad mitótica. Sus cifras normales oscilan entre 10 y 150 U/l. Tras una intervención radical del tumor las concentraciones de TPA descienden inmediatamente, pero de forma temporal, ya que a las dos semanas se elevan nuevamente, como expresión de la reparación tisular. En la serie de Farto ¹²⁴ el TPA se eleva de forma casi significativa en los pacientes con tumores colorrectales.

Se ha sugerido que un antígeno específico contra el tejido tumoral, el **Cáncer Procoagulante (CP)**, puede ayudar en el diagnóstico precoz de procesos malignos y, por tanto, alcanzar una mayor supervivencia. Ha sido identificado como un factor procoagulante que activa directamente el factor X de la cascada de coagulación. En el cáncer colorrectal su sensibilidad ha sido del 86 % (70 % para los tumores grado C y 80-89 % para los grado D), mostrando una correlación con los valores elevados de CEA ¹⁶².

La síntesis de **prostaglandina E₂ (PGE₂)** se incrementa en los carcinomas colorrectales humanos, pero también en pólipos adenomatosos y vellosos. La elevación en los carcinomas es significativamente mayor que en el grupo control, pero no que en el que presenta pólipos. Está por comprobar su papel en la tumorigénesis, aunque podría explicar la respuesta beneficiosa de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en ciertas enfermedades polipoideas ¹⁶³.

Las **isoenzimas de la fosfolipasa C (PLC)** participan en la señal de transducción, en la proliferación y en la diferenciación celular. El papel de estas sustancias en la tumorigénesis colorrectal no está claro. Se ha comprobado una notable elevación de la PLC- γ -1 en algunos tumores colorrectales, pudiendo jugar un papel en la proliferación celular tumoral ¹⁶⁴.

El crecimiento del tumor y la extensión metastásica de los adenocarcinomas se caracterizan por un marcado incremento del **activador de la Urokinasa tipo plasminógeno (u-PA)** y un descenso de sustancias tipo **activador del plasminógeno (t-PA)**. En la mucosa normal, en pólipos adenomatosos y adenocarcinomas de colon se encuentran dos tipos de inhibidores del plasminógeno activador, el PAI-1 y el PAI-2. El descenso de la actividad de t-PA en los tejidos neoplásicos está significativamente relacionado con el incremento de PAI-1 y PAI-2, en carcinomas ¹⁶⁵. El PAI-1 está aumentado 10 veces en el carcinoma de colon comparado con la mucosa normal, mientras que en los pólipos adenomatosos adquiere un valor intermedio. El PAI-2 se eleva 2-3 veces, respecto a la mucosa normal, en el adenocarcinoma. El aumento de ambos es significativamente mayor a medida que avanza el grado de indiferenciación tumoral (6.9 ng/mg \pm 2.2, 12.8 ng/mg para PAI-1 y 2 respectivamente en tumores pobremente diferenciados y 1.1 ng/mg \pm 0.4, 2 ng/mg \pm 0.4 en el caso de los bien diferenciados). El nivel de u-PA aumenta casi ocho veces en el adenocarcinoma, mientras que el t-PA presenta un descenso significativo. Concluye Cornelis ¹⁶⁵ que el u-PA puede tener valor pronóstico en el cáncer de colon, al igual que en el cáncer de mama.

Se han detectado receptores del **factor de crecimiento epitelial** en algunos tumores de colon y recto, asociándose sus valores altos a un peor pronóstico ¹⁶⁶.

La **gastrina**, hormona trófica para las mucosas gastrointestinales normales, podría ejercer un efecto trófico sobre ciertos tumores gastrointestinales ¹⁶⁷. Upp ¹⁶⁸ ha demostrado la existencia de receptores para la gastrina en los adenocarcinomas cólicos en más de la mitad de los pacientes. También, se ha considerado la posibilidad de secreción tumoral autónoma ¹⁶⁷. Varios autores ^{167, 169} constatan una elevación de las cifras de gastrinemia en adenocarcinomas colorrectales, que podría explicarse, en base a dos hipótesis; una, que la gastrina sea liberada por el tumor, constituyendo un nuevo marcador, y, dos que preceda al tumor, siendo un factor carcinogénico ¹⁶⁹. No está claro el papel de la hipergastrinemia en la secuencia mucosa normal-pólipo adenomatoso-cáncer ¹⁶⁹. Begos ¹⁷⁰ no considera que la hipergastrinemia juegue un papel en la carcinogénesis colorrectal.

La presencia de receptores a la gastrina podría permitir el control del crecimiento tumoral, mediante el empleo de hormonoterapia, como la proglumida ¹¹⁶ que los antagonice. Experimentalmente, in vitro, la somatostatina y sus análogos han controlado la proliferación de células cancerosas ¹⁷¹. Estos estudios pueden mostrar el camino de futuras terapéuticas hormonales del cáncer colorrectal.

Recientemente, se han empleado **anticuerpos monoclonales** radiomarcados unidos al CEA para detectar intraoperatoriamente tejido tumoral residual o lesiones hepáticas indetectables. Se postula, incluso, su empleo para el diagnóstico ⁹⁹, y para el tratamiento citotóxico o inmunológico de las recurrencias ^{139, 172}. Según Lange, ¹²⁷ los anticuerpos monoclonales han permitido identificar

tumores colorrectales en el 84 % de los casos, y tumores ocultos en el 18 % de los pacientes valorados, modificándose la decisión quirúrgica en el 43 % de los casos. Para otros autores, el empleo de anticuerpos monoclonales radiomarcados puede alcanzar una tasa diagnóstica de recurrencias hasta del 80 %^{145, 173}. Se han descrito varios anticuerpos dirigidos contra el CEA, como el ZCE-025¹⁷⁴, INMU-4¹⁷⁵, Tb4.66 y A5B7¹⁷⁶. Anticuerpos no antiCEA han sido desarrollados para reconocer otros antígenos, como el 17-1A que es una Ig G_{2a}, expresada preferentemente en el cáncer colorrectal humano, gástrico y pancreático¹⁷⁷; el 250-30.6 una Ig G_{2b} que reconoce antígenos secretorios epiteliales¹⁷⁸ y el B72.3 que reconoce un antígeno glicomucinoso asociado a la glicoproteína tumoral^{179, 180}.

También se han estudiado anticuerpos dirigidos contra el Ca 19.9¹⁸¹, solos o en combinación con anticuerpos antiCEA en cocktail. Muestran una sensibilidad del 50-60 %, pero son incapaces de detectar lesiones menores de 3 cm¹⁸².

Martin¹⁸³ utiliza el anticuerpo monoclonal B72.3 radiomarcado con 2 mCi de Iodo¹²⁵ para detectar de forma temprana recurrencias, consiguiendo detectar recidivas, potencialmente curables, de forma más precisa por second look.

El empleo de la glicoproteína 72 tumor-asociada (TAG-72) unida a anticuerpos monoclonales puede ser útil, en las recurrencias tumorales¹⁸⁴; además, cifras superiores a 6 U/mL incrementan la probabilidad de invasión linfoganglionar en el carcinoma rectal⁹⁹.

Los anticuerpos monoclonales se han empleado en terapéutica solos o junto a isótopos o a quimioterapia en estudios en Fase I, II y III^{185, 186}.

2. 2. 3. ANÁLISIS CITOGENÉTICO.

Una de las mayores contribuciones de la biología molecular es identificar a las personas con alto riesgo de padecer un cáncer colorrectal. Nuevos procedimientos de screening permitirán utilizar los **oncogenes** descubiertos, e incluso, emplearlos en el tratamiento ¹⁸⁷.

Las alteraciones genéticas más relevantes y útiles en el screening y tratamiento del cáncer colorrectal actual son ¹⁸⁷ (Tabla N° 2):

Cromosoma	Localización	Definición	Alteración	Frecuencia en CCR	Función
2	p15-16	Sind. de Lynch	Mutación	8 %	Supresor
5	q21	Poliposis cólica adenomatosa	Delección	36 %	Supresor
5	q21	CCR múltiple	Mutación	15 %	Supresor
17	p13	p53	Delección por alelo perdido y mutación	75 %	Supresor
18	p21.3	Perdido en CCR	Delección	73 %	Supresor
17	p21.1	nm23.HI. Gen antimetástasis	Delección	50 %	Supresor Oncogen
	Codon 12	c Ki-ras 2 (p21)	Mutación. Amplificación	47 %	Protooncogen
8		c-myc (p61)	Superexpresión	50 %	Protooncogen

Los cromosomas que más frecuentemente sufren delección en el 25-50 % de cánceres colorrectales son: 1q, 4p, 5q, 6p, 8p, 9q, 18p y 22q.

Tabla N° 2.

Si bien se ha documentado el valor de alguno de ellos, los conocimientos actuales no permiten, en algunos casos, extraer conclusiones definitivas, ni en cuanto a su participación en la patogenia del cáncer, ni en su utilidad en el diagnóstico o en el pronóstico tumoral.

Considerando al cáncer como una transformación en el crecimiento y división anormal de la célula, su aparición podría deberse, bien a un estímulo por acción del **oncogen activador**; bien, al fallo de los factores inhibidores por intermedio del **oncogen supresor**; o bien, por ambas actuaciones. Los genes supresores del crecimiento tumoral deben ser inactivados de algún modo, ya sea por mutaciones específicas, por deleciones o por metilación¹⁵.

Las alteraciones genéticas contrastadas en el cáncer colorrectal son las mutaciones del **oncogen ras** y la activación del **c-myc**, por una parte, por otro lado, por la inactivación de oncogenes supresores del crecimiento tumoral expresados por deleciones en los cromosomas 5q, 18q y 17q¹⁵.

La **mutación del oncogen K-ras** se produce en los codones de los 12 y 13^{15, 99, 188, 189, 190, 191} y también en los codones 59 y 61⁹⁹. La más frecuente es la del ácido aspártico del codon 12 (ASP12) y la menos frecuente la del ASP13 (entre las bases GGT y GAT). La primera mutación se produce preferentemente en jóvenes, lo que explica que aparezcan cánceres más precozmente, generalmente en torno a los 58 años. La mutación ASP13 suele producirse en mayores de 71 años^{15, 188}.

El aumento de los niveles de la proteína génica Ras (p21) sugiere que hay una sobreproducción por los tumores; dato, que podría ser importante como

marcador en la historia natural del cáncer colorrectal y en la aparición tardía de metástasis a distancia ^{189, 192}.

Actualmente, se sabe que los adenomas y los carcinomas colorrectales comparten algunos rasgos genéticos. En ambos suele haber una mutación del gen ras y pérdida alélica de los cromosomas 5 y 18. Vogelstein postula un modelo de tumorigénesis colorrectal según el cual se produce un cambio genético progresivo a lo largo del tiempo, que sería más evidente a medida que crece el pólipo ¹⁹³.

Parece que la mutación ASP12 induce un crecimiento tumoral rápido ^{15, 188} y mayor riesgo de recurrencias ^{190, 191}. Entre el 40 y el 71 % ^{99, 189} de los cánceres colorrectales tienen mutaciones en un alelo del gen K-ras. En todos los casos, la mutación es idéntica en el tumor primario y en las recidivas locales y distantes ¹⁸⁹. Cuando no existe mutación en el tumor primario tampoco la hay en la recidiva ¹⁸⁹.

El **oncogen supresor** más estudiado es el responsable de la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Se ha localizado en la banda q21-22 del cromosoma 5, en el que existe una delección del brazo largo ¹⁵.

La delección del cromosoma 18 se conoce con el nombre de **delección del cáncer cólico o gen DCC** ¹⁵. Las pérdidas alélicas del cromosoma 12p se asocian con la presencia de tumores en estadio D y con un elevado riesgo de desarrollar metástasis ¹⁹⁴. El estudio de fragmentos de los cromosomas 17p, 18q y la expresión DCC es útil para determinar el potencial metastásico tumoral ¹⁹⁵. Se ha identificado una secuencia genética específica en 5q mutada en el cáncer colorrectal (MCC), a la que se implica en el desarrollo de ciertos tumores esporádicos. Se ha constatado que el gen responsable de la PAF está cerca del

gen MCC en 5q ¹⁹⁶. Algunos de estos cambios se producen pronto o, incluso, se heredan, como las mutaciones APC (PAF) y MCC. Otros surgen secuencialmente, como la mutación p53 del cromosoma 17, que puede transformar un adenoma tardío en un carcinoma ¹⁵.

La mutación del gen recesivo p53 es una de las alteraciones genéticas más comunes en los tumores colorrectales ^{193, 197}. Se han detectado mutaciones de este gen y deleciones monoalélicas en el cromosoma 17, en el 70 % de ellos ¹⁹⁸. El gen p53 desempeña un papel clave en la regulación de las fases del ciclo celular al codificar la producción de una fosfoproteína nuclear que controla el paso de la fase G₁ a la S. Se cree, que la unión de dicha proteína a un receptor nuclear específico activa la expresión del gen que inhibe la replicación del DNA, manteniendo a la célula en fase de reposo ¹⁹⁹. El gen p53 es supresor. Su activación induce el bloqueo del ciclo celular, permitiendo que actúen los sistemas de reparación o se inicie la muerte celular programada, con lo que se eliminan los clones de células anormales que pueden dar lugar a la aparición de cáncer. La proteína codificada por el gen que ha sufrido la mutación posee una secuencia de aminoácidos diferente que la hace inactiva, no siendo capaz, de bloquear la progresión del ciclo celular y, favoreciendo, por tanto, los procesos de progresión e invasión tumoral. Esta nueva proteína posee una mayor estabilidad y una vida media más prolongada, acumulándose en las células neoplásicas, donde alcanza una concentración 100 veces mayor a la de la proteína original, por lo que es detectable con técnicas de inmunohistoquímica ¹⁹¹. Los carcinomas que contienen un alelo p53 normal tienen mejor pronóstico clínico que las neoplasias con mutaciones totales del gen p53, tanto en cuanto a la supervivencia como a la respuesta a la quimioterapia. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos y las

radiaciones lesionan el DNA de las células normales y de las tumorales con proteínas p53 normales. Por tanto, inducen la elevación de los niveles de p53, que bloquea a las células en fase G₁ y permite la reparación del DNA. Sin embargo, las células con mutación completa del gen p53 entran en fase S duplicando el DNA dañado, sin que se activen los procesos de reparación o de muerte celular. El resultado final es el aumento progresivo de células anormales, que conducen a una mayor agresividad de la neoplasia maligna, pese al tratamiento administrado ²⁰⁰.

La frecuencia de sobreexpresión de la proteína p53 oscila entre el 40 y el 60 % de los adenocarcinomas y entre el 10 y 20 % de los adenomas vellosos o de los pólipos adenomatosos ^{199, 201}. Parece confirmado que la positividad está relacionada con la localización, ya que es notablemente mayor en los tumores de colon distal y recto que en los del colon derecho ^{191, 199, 202}. La mayoría de los trabajos indican que el acumulo nuclear de esta proteína no guarda relación con el estadio tumoral, con el grado de diferenciación, con el tipo histológico, con el patrón de crecimiento, con el grado de infiltración linfocitaria, con la profundidad de la infiltración parietal o ganglionar, ni con el grado de actividad proliferativa ^{199, 203, 204}. Sin embargo, en la serie de López ¹⁹⁹ la positividad fue más frecuente en tumores con invasión vascular (76.4 %, frente al 34 %).

No hay acuerdo acerca de la relación entre reactividad de la proteína p53 y los resultados tardíos ^{201, 203, 204}. En la serie de López ¹⁹⁹, los tumores p53 positivos presentaron menor supervivencia y mayor probabilidad de recaer. Ello indica que el patrón de expresión de la proteína orienta sobre el comportamiento biológico del tumor. Puesto que la determinación del grado de expresión de la proteína

p53 es sencilla, en el futuro, se facilitaría la indicación de medidas selectivas adyuvantes y permitiría el ensayo de nuevas técnicas de terapia génica ¹⁹⁹.

Las anomalías cromosómicas clonales han sido observadas en tumores colorrectales esporádicos ²⁰⁵. Las alteraciones más frecuentes son: las ganancias de los cromosomas 7, 16 y 20, los cromosomas en forma de doble punto (cromosomas dmim), característicos de amplificación oncogénica y la de hipersomías para el cromosoma Y (+Y). La hipersomía Y puede tener un papel importante en la progresión y origen de algunos tumores, pero no parece tenerlo en los colorrectales esporádicos. La presencia de cromosomas de doble punto (dmim), se considera de importancia, ya que se asocia con una mayor agresividad en otros tumores (mama, neuroblastoma y oat-cell). Podrían servir como marcadores en el seguimiento y para instaurar un tratamiento más riguroso ²⁰⁵.

2.3. DATOS PRONÓSTICOS TERAPÉUTICOS.

Los factores pronósticos dependientes de los gestos terapéuticos se relacionan especialmente con el tratamiento quirúrgico y con el tratamiento coadyuvante.

2.3.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

El tratamiento quirúrgico es la terapia fundamental. La elección de la técnica quirúrgica puede variar en función de la localización del tumor, de sus características, de la forma de presentación y de las preferencias del cirujano.

Excelentes tratados ^{206, 207, 208, 209, 210, 211} y trabajos se han dedicado al estudio

y a la descripción de las técnicas quirúrgicas en el cáncer colorrectal. Un estudio detenido de ellas sobrepasa los límites de este trabajo.

Esquemáticamente, se admite que la resección tumoral^{7, 39, 91, 103, 212, 213}, incluso con fines paliativos^{39, 102, 214, 215} es la técnica de elección. La resección debe incluir la zona de asiento del tumor, con márgenes amplios de seguridad^{212, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231}, en función del crecimiento horizontal de los tumores, y de las ligaduras vasculares, de las regiones de diseminación ganglionar^{88, 216, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240} y de los órganos vecinos afectados. En todo caso la resección ha de ser en bloque^{8, 217, 221, 225, 241, 242, 243}.

En general, los tumores situados en el ciego, colon ascendente y ángulo hepático se tratan mediante una **hemicolectomía derecha**^{212, 244, 245, 246}; los tumores de colon transversal se pueden tratar mediante una hemicolectomía derecha ampliada^{244, 247} o una resección segmentaria²⁴⁷; los tumores del ángulo esplénico, del colon descendente o del sigma mediante una **hemicolectomía izquierda**^{91, 244, 247, 248} o mediante una resección segmentaria^{30, 247}; y los tumores rectales mediante una **resección anterior** o una **amputación de Miles**, en función de su localización^{7, 36, 218, 228, 231, 240, 241, 244, 249, 250, 251}. Los tumores de recto situados en el tercio superior (9-14 cm) y tercio inferior (menos de 4 cm a la línea dentada) se tratan, respectivamente mediante la resección anterior y la amputación de abdominoperineal. En los tumores del tercio medio (5-9 cm) la elección es controvertida^{228, 244, 251, 252}, eligiéndose en función del grado de diferenciación tumoral, de la extensión a estructuras adyacentes, de las características y del sexo²⁴⁴ de los pacientes y de las preferencias personales del cirujano. Las suturas

mecánicas circulares han permitido aumentar el número de técnicas de conservación de esfínteres, sin menoscabo de la radicalidad ^{228, 251}.

En los tumores complicados existe mayor controversia, tanto en cuanto al momento de practicar la resección ^{30, 34, 215}, como en cuanto al tiempo de la reconstrucción ^{30, 253}. En los tumores derechos la técnica de elección es la hemicolectomía derecha con ileo-transversostomía asociada ^{212, 244, 245, 246}. En los tumores izquierdos complicados la elección varía entre la resección izquierda inmediata con anastomosis simultánea (sin protección, con colostomía asociada, con lavado cólico intraoperatorio o con bypass intracólico) ^{91, 95, 103, 107, 108, 244, 245, 246, 254, 255, 256}, la colectomía derecha ampliada o la colectomía subtotal ^{103, 244, 245, 253}, la resección primaria con anastomosis diferida (operación de Hartmann) ^{92, 103, 244, 257, 258} o, finalmente, la cirugía en etapas ^{253, 259, 260}.

En los últimos años se han producido avances en el planteamiento terapéutico del cáncer colorrectal. El primero, se refiere a la vía laparoscópica, para su abordaje, y, el segundo, a la resección local. En relación a la **cirugía laparoscópica** el tema es, actualmente controvertido, tanto en cuanto a la aceptación o rechazo de esta vía, como en cuanto a sus resultados oncológicos.

Si bien, está hoy día comprobado que la cirugía laparoscópica del cáncer colorrectal es técnicamente posible, y puede cumplir los criterios oncológicos, habiendo ya suficiente experiencia ^{258, 261, 262, 263, 264, 265, 266} no están claras las ventajas respecto al abordaje tradicional: mayor duración del acto quirúrgico, dificultades técnicas, necesidad de aparataje especial, obligación de laparotomías para extracción de la pieza y/o reconstrucción del tránsito... Por otro lado, hay datos, que señalan una mayor incidencia de recidivas en los puntos de inserción de

los trócares ^{265, 266, 267} en relación con la manipulación del tumor y con la acción del neumoperitoneo ²⁶⁸. Hay pocos trabajos que comparen la vía laparoscópica y laparotómica ^{258, 261, 262}. En general se señalan menores índices de morbilidad, mortalidad y menores estancias hospitalarias. No hay estudios prospectivos que analicen los resultados tardíos.

La **extirpación local** de los tumores rectales se ha indicado, con finalidad paliativa, en sujetos con enfermedad diseminada o con graves problemas médicos concomitantes ²¹⁴, o con una finalidad curativa, en casos seleccionados. Si bien la primera indicación es clara, la indicación quirúrgica local con fines curativos no es unánime según los distintos autores. Tan sólo el 3.5 % de los tumores son susceptibles de ser extirpados localmente ^{269, 270}. En general, se admite que el abordaje local es posible en las siguientes condiciones: accesibilidad tumoral, tamaño inferior a 3-4 cm, tumores bien o moderadamente diferenciados, limitados a mucosa y/o submucosa, que no presente invasión vénosa o linfática y, por último, que cumplan un riguroso protocolo de seguimiento ^{244, 249, 269, 270, 271, 272}. Con estos criterios se espera una baja incidencia de afectación ganglionar local ²⁷³ y una alta supervivencia tardía ^{274, 275}, que es superior cuando el tumor no invade la muscular propia ²⁷⁶. La tasa de recurrencias oscila entre el 6 y el 36 % ^{275, 277, 278, 279}. Stipa ²⁷² publica una tasa de recidivas tardías nula.

Entre los tratamientos locales de los tumores se utilizan, en los últimos años, el tratamiento con láser, el tratamiento fotodinámico y la inyección endoscópica de alcohol.

El **tratamiento con láser** (de Argón o Neodimio) puede ser aplicado en todo el colon, no produce hemorragias, permite el alta precoz y es bien tolerado, pero

requiere sesiones repetidas ⁶. Se emplea, preferentemente, con fines paliativos, consiguiéndose una alta tasa de éxitos y mínimas complicaciones ^{280, 281, 282}.

El **tratamiento fotodinámico** utiliza un agente fotosensibilizante, generalmente la hematoporfirina, que es retenido por el tejido maligno. Cuando las células sensibilizadas son expuestas a la luz, generalmente de un láser, se producen compuestos citotóxicos que necrosan los tejidos. Es útil para tumores pequeños, como las recidivas anastomóticas o en áreas residuales de tumor ⁶. No está clara su utilidad en lesiones grandes, ya que puede producir hemorragias importantes a través de los vasos expuestos tras la necrosis del tumor ²⁸³.

La **inyección endoscópica de alcohol** en el tumor ocasiona una necrosis. Se ha utilizado para disminuir la secreción mucosa en los tumores avanzados ²⁸⁴.

Múltiples factores relacionados con la intervención quirúrgica pueden influir en el pronóstico tardío de los tumores colorrectales. Entre ellos, se han valorado: la indicación, el tipo de cirugía, el momento y la extensión de la resección, la técnica de reconstrucción, la experiencia del cirujano, la transfusión perioperatoria y la morbilidad inmediata.

2.3.1.1 INDICACIÓN DE LA INTERVENCIÓN.

La indicación quirúrgica **urgente o electiva** se ha considerado un factor pronóstico con significación estadística independiente ^{32, 33, 43, 59, 74, 90, 93, 94, 95, 96, 97}. Se ha señalado que la cirugía urgente se asocia a peores resultados inmediatos ^{30, 89, 90, 91, 92, 93, 94} y tardíos ^{32, 33, 43, 59, 74, 90, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 105}. En el primer caso, las elevadas cifras de mortalidad operatoria se han relacionado con la edad avanzada ^{90, 91, 92, 93, 94} con la presencia de procesos sistémicos asociados ^{89, 90, 93, 94, 103}, con la tardanza

diagnóstica y terapéutica ¹⁰⁶ y con los efectos infecciosos y metabólicos ^{92, 93, 94, 103, 105} de la oclusión o de la perforación. Resultados inmediatos que son significativamente peores, cuando se trata de procesos perforativos ^{32, 40, 74, 86, 98, 92}. La limitada supervivencia tardía se relaciona con el retraso diagnóstico, con la presencia de lesiones más avanzadas ^{91, 92, 97, 98, 105, 106} y con menores índices de resecabilidad ^{90, 93, 94, 105}. De la misma manera, se han descrito recurrencias más frecuentes y precoces ^{29, 43, 59, 86, 96, 111, 112}. No obstante, hay descripciones que publican resultados tardíos semejantes entre la cirugía programada y la urgente ³⁰.

2.3.1.2. TIPO DE CIRUGÍA.

Un factor importante en el pronóstico es el tipo de cirugía practicada. Se admite que la **resección tumoral** es el factor terapéutico de mayor importancia, incluso cuando se realiza con carácter paliativo ^{39, 102, 214, 215}. Tanto la cirugía exploradora, como la derivación intestinal y la colostomía son técnicas de necesidad que se acompañan de una alta mortalidad operatoria especialmente cuando se practican con carácter de urgencia, y de una menor supervivencia que se sitúa entre 6 y 15 meses ³⁹.

La influencia de la **resección tumoral** en el pronóstico tardío se ha analizado en función del tipo de resección, de su magnitud, de la forma de realizarla y de la localización tumoral.

2.1.3.3. TIPO DE RESECCIÓN.

El tipo de resección parece influir únicamente de forma significativa en el caso de los tumores rectales. Se han descrito resultados contradictorios en cuanto a las diferencias de sobrevida en los pacientes intervenidos mediante una

resección anterior o mediante una amputación abdominoperineal de Miles, existiendo todo tipo de opiniones ^{74, 231, 240, 250, 252, 255}. Las diferencias entre una y otra técnica se cree son dependientes de la amplitud de la extirpación del mesorrecto ²⁴², que posee gran riqueza linfovascular ^{241, 286}, o de los márgenes de resección ^{217, 218, 219, 220, 221, 228}. Para Wolmark ²²⁷ no hay diferencias, en la supervivencia a largo plazo, cuando los márgenes son superiores a 3 cm.

2.3.1.4. EXTENSIÓN DE LA RESECCIÓN.

Clásicamente ^{206, 207, 208, 209, 211} se consideran los **márgenes de resección** un factor pronóstico importante. Se sugirió la necesidad mínima de unos márgenes proximales y distales de 5-7 cm ^{206, 207, 208, 209, 211, 228, 251} que incluyan la posible diseminación horizontal del tumor. Los datos actuales indican que márgenes superiores a 2-3 cm pueden ser adecuados ^{36, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 227, 228, 229, 230, 231, 287}. Se describe una mayor incidencia de recidivas en el caso de que las distancias sean menores ²²¹. Últimamente, se ha dado gran importancia a los **márgenes laterales** de resección rectal como factor de riesgo en la aparición de recidivas locales ^{224, 226}. Este dato, que según Phillips ²³² ha sido despreciado, durante años, por cirujanos y patólogos, explicaría las diferencias en la tasa de recurrencias locales descritas. Quirke ²²⁵ señala hasta un 75 % de invasión de los márgenes laterales en este tipo de cirugía, no estando claro si existe correlación entre el crecimiento mesorrectal y la afectación ganglionar ²²⁶.

Otro dato técnico importante para el pronóstico es la variación descrita por Turnbull en 1.967 ²¹⁶ que pretende limitar la descamación de las células tumorales en la circulación portal y en la luz intestinal. La **técnica de no-touch**, persigue evitar la manipulación del tumor antes de practicar la ligadura vascular. Con este

procedimiento Turnbull incrementó la supervivencia de los pacientes con tumores C de Dukes del 28 al 58 %. Posteriormente se ha descrito una menor incidencia de metástasis hepáticas²⁸⁸ con este gesto. El hecho de que el trabajo de Turnbull no estuviese convenientemente estratificado ha puesto en entredicho sus resultados^{219, 244}. El aislamiento del tumor y su irrigación con sustancias tumorocidas consideradas, también, clásicamente como útiles para disminuir las recurrencias locales^{206, 207, 208, 209, 210, 211} no ha demostrado mejoras de la supervivencia²¹⁹.

La **extensión de la resección** se considera otro dato pronóstico. Se ha sugerido que habría diferencias pronósticas entre las **resecciones segmentarias y sectoriales**; es decir, en función del nivel de la ligadura vascular y de la magnitud de la linfadenectomía. Sería lógico suponer que una resección más extensa conseguiría un mayor control locorregional de la enfermedad²¹³. Sin embargo, diversos trabajos han señalado que la extensión de la resección^{247, 248, 289}, el lugar de la ligadura vascular²³³ y la amplitud de la linfadenectomía^{234, 235} no parecen influir en el pronóstico tardío. Por el contrario aumentaría las dificultades técnicas y la morbilidad²⁴⁷. Para Di Matteo²⁴⁰ la **linfadenectomía pélvica** tendría interés sólo cuando las estructuras nerviosas son evidentes y no hay riesgo de lesiones. Otros autores^{8, 237, 238, 239}, han señalado aumentos en la tasa de supervivencia tras linfadenectomía abdominopélvica. No obstante son necesarios estudios randomizados que confirmen este dato²³⁹.

Finalmente, se considera, de forma clásica^{206, 207, 208, 209, 211, 221, 243, 290, 291} de importancia pronóstica, la **extirpación en bloque** de las lesiones y de los órganos próximos en los casos en los que se infiltran las estructuras vecinas. No obstante,

se acepta que gran parte de las adherencias corresponden a tejidos de características inflamatorias^{48, 292, 293, 294, 295}.

2.3.1.5. MOMENTO DE LA RESECCIÓN.

La práctica de la resección, **inmediata o diferida**, constituye uno de los factores más controvertidos en el tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal, especialmente de sus formas complicadas. La deficiente preparación sistémica e intestinal de los pacientes justificó, en un primer momento, la adopción de una actitud conservadora mediante la práctica de **cirugía en etapas**^{30, 109, 206}. Primero se practicaba la descompresión intestinal del segmento proximal al tumor, en segundo lugar se extirpaba la lesión y se reconstruía el tránsito, habitualmente con una colostomía de protección y finalmente se eliminaba ésta. Con este criterio se consiguió un descenso significativo de la mortalidad operatoria, aunque se incrementó el tiempo de hospitalización y la morbilidad acumulativa.

Desde el primer momento se sugirió que la **resección primaria** del tumor debería ser, en gran parte de los casos, la técnica de elección^{95, 242, 296, 297, 298}. Sus ventajas, fundamentalmente, serían: el descenso de los tiempos de estancia hospitalaria y la eliminación precoz del tumor, sin incrementarse la morbilidad^{244, 245} y la mejora la supervivencia tardía^{94, 95, 103, 106, 215, 299, 296}. Estos resultados se han explicado porque las lesiones tratadas secundariamente serían más avanzadas o agresivas^{92, 104, 106, 215, 297, 300, 301, 302}. No obstante, otras series han reseñado, a igualdad de estadios tumorales²¹⁵ semejantes índices de supervivencia, independientemente del momento de la resección^{94, 109, 215, 297, 298, 299}.

En algunos trabajos se ha valorado la influencia pronóstica del tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor y la intervención quirúrgica, observando que no existen diferencias significativas³⁴.

2.3.1.6. TIPO DE ANASTOMOSIS.

El desarrollo de las suturas mecánicas digestivas y especialmente las colorrectales ha supuesto un descenso de los riesgos operatorios^{245, 303}; por otro lado, se han incrementado significativamente las intervenciones con conservación de esfínteres anales. Su empleo aporta mayor rapidez, facilidad^{304, 305, 306, 307, 308, 309} y seguridad^{228, 251}. Gracias a ellas, ha disminuido el número e importancia de las complicaciones postoperatorias y, por tanto, de la mortalidad inmediata³⁰³.

Hay controversia sobre los efectos tardíos de las suturas circulares, señalándose en diversos trabajos un incremento significativo en la incidencia de recurrencias locales, especialmente en cirugía rectal^{310, 311, 312, 313, 314}. Otros, han señalado diferencias no significativas^{36, 96, 227, 244, 285, 287, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 315, 316} y finalmente, en otros trabajos se publican menores tasas que con las suturas manuales³¹⁷.

Diversos factores se han manejado para explicar el aumento de recidivas: la extirpación insuficiente de los tejidos perirrectales^{230, 318, 319}, implantación de células tumorales en la pelvis³¹² o en la anastomosis^{320, 321}, la indicación incorrecta de la resección anterior³¹², la falta de lavado rectal³¹⁵ y el favorecimiento de la implantación tumoral sobre las suturas circulares^{312, 320, 321, 322, 324}. Otros autores han referido una menor adhesividad de la célula tumoral en presencia de acero inoxidable que sobre las poliamidas o en el ácido poliglicólico^{325, 326}.

2.3.1.7. TRANSFUSIONES PERIOPERATORIAS.

Desde la primera descripción de Burrows ³²⁷ en 1.982, en la que se señalaba el efecto negativo de las **transfusiones perioperatorias** en el pronóstico tardío del carcinoma colorrectal, han aparecido gran número de trabajos intentando determinar su verdadera influencia.

Múltiples autores han señalado una mayor incidencia de infecciones ^{328, 329, 330, 331, 332, 333} y mortalidad ³³⁴ postoperatorias, una mayor tasa de recurrencias ^{332, 334, 335, 336, 337, 338} y un descenso de la supervivencia tardía ^{32, 339, 340, 341, 342, 343} tras la administración perioperatoria de sangre. Sin embargo otras series no han confirmado estos datos ³⁴⁴. Por otro lado, según algunos autores, el momento en que tiene lugar la transfusión ³² y la cantidad de la misma ^{330, 337} serían también factores importantes. No hay un criterio definido sobre el concepto de transfusión perioperatoria, considerándose, por algunos, la que se administra hasta las 72 horas ³³⁰, y para otros hasta los 30 días ³⁴⁴ de la intervención quirúrgica.

Tampoco hay explicaciones claras que justifiquen la influencia de la transfusión. Por un lado, se ha considerado que produciría un **efecto inmunodepresor** ^{48, 330, 332, 336}. Así, se ha descrito un aumento de los linfocitos T supresores, un estímulo de la producción de anticuerpos, una depresión de la actividad de las células K ^{332, 336}, un aumento de la secreción de prostaglandina E₂ monocítica y una inhibición de la producción de interleukina-2 (IL-2) ⁴⁸. Por otro lado, Lawrence ³³⁸ considera que los factores de crecimiento derivados de la degranulación plaquetaria, presentes en el plasma de la sangre almacenada, podrían influir en la supervivencia de las células tumorales desprendidas por vía intravascular o intraperitoneal durante la intervención quirúrgica ³³⁷. Finalmente,

otros consideran que la transfusión no influye directamente en la evolución de los tumores colorrectales, sino que su empleo en pacientes malnutridos, en estado anérgico, con lesiones tumorales avanzadas y sometidos a tratamientos quirúrgicos agresivos ^{345, 346} serían las causas responsables de los malos resultados tardíos.

Por todo ello, se ha recomendado no utilizar transfusiones perioperatorias ³⁴⁷, o, en su caso, emplear sangre autóloga o hematíes sin leucocitos ^{330, 337}.

2.3.1.8. CIRUJANO.

Hay descripciones sobre la influencia del **cirujano** en el pronóstico de los tumores. Parece lógico pensar que a mayor experiencia, mejor técnica, menor tasa de recurrencias y menor morbi-mortalidad, como ha señalado Phillips ⁹⁶. Sin embargo, no todos los autores confirman estas diferencias; y, por otro lado, es posible que influyan otros factores.

2.3.1.9. MORBILIDAD POSTOPERATORIA.

También se ha observado que la presencia de **complicaciones postoperatorias** sería un factor pronóstico ²⁸⁹, aún cuando no se ha confirmado en otros trabajos ³⁴⁸.

2.3.2. TRATAMIENTO COADYUVANTE Y PALIATIVO.

Según Steele ⁹ que revisa más de 100.000 cánceres de colon y recto, únicamente el 20 % reciben tratamiento coadyuvante. Lógicamente, los tumores con mayores riesgos de originar recurrencias tardías son el objetivo de este tipo de tratamiento. En la actualidad la terapia adyuvante ideal es desconocida ^{349, 350}.

En general, se aplica terapia complementaria en tumores en estadio B₂ y C^{7, 349, 350, 351, 352}. Se utiliza la **quimioterapia** y la **radioterapia**, con el fin de reducir la tasa de recurrencias y prolongar la supervivencia. La quimioterapia se emplea en los tumores de colon y recto y la radioterapia en los tumores rectales^{7, 9, 352}. Pacientes con tumores en estadio I no requieren tratamiento coadyuvante^{349, 350}. Algunos autores consideran innecesario, este tratamiento, en tumores cólicos grado II^{349, 350, 353, 354, 355}.

No hay coincidencia en las **indicaciones generales** del tratamiento adyuvante. Según Smoll¹⁸⁷, sólo un 10-15 % de los pacientes se benefician y el resto lo recibe de forma inadecuada. Por otro lado, el estadio de Dukes, junto a otros datos (recogidos en la tabla N° 3) podrían influir en la decisión de su empleo.

La aplicación del tratamiento adyuvante suele producirse entre 3-4 semanas después de la intervención quirúrgica³⁵⁴.

2.3.2.1 QUIMIOTERAPIA.

A lo largo de los años se han utilizado diversas pautas de tratamiento quimioterápico, la mayoría se administraron de forma postoperatoria. Actualmente, tras diversas reuniones de consenso^{349, 350, 353, 354, 355, 366}, la pauta recomendada es la asociación de **Fluoracilo (5-FU)** (450 mg/m²/24 H durante cinco días, repitiendo la misma dosis semanalmente) y **Levamisol** (150 mg/24 H durante tres días/semana) o **Leucovorín** (20 mg/m² durante cinco días/4 semanas). En otros trabajos, en cánceres de recto, se ha propuesto el empleo de 5-FU y metilCCNU junto a radioterapia^{349, 350, 353}. El tiempo de aplicación de estas pautas osciló entre

seis meses ³⁵⁵ y un año ^{187, 352, 366}, admitiéndose el periodo más corto en los tumores rectales en los que se asocia radioterapia ³⁵².

DATOS ÚTILES PARA INDICAR TRATAMIENTO ADYUVANTE

Superexpresión citoplasmática de la onco proteína p53 ³⁵⁶,
 Ac monoclonal 31.1 asociado a la glicoproteína ³⁵⁷,
 Alelos perdidos en el cromosoma 18q y 17q Gen supresor ^{349, 350, 358, 359},
 Determinación fraccional de alelos perdidos ¹⁹¹,
 Alto contenido y alta proliferación de DNA en la célula tumoral.
 Pérdida de expresión de los receptores de fibronectina ³⁶⁰,
 Expresión alterada de las moléculas N-Cam, I-Cam e integrinas.
 Alteración de la expresión del homeobox gen (Hox 1A, Hox 1J, Hox 2E) ³⁶¹,
 Mutación de nm 23HI ³⁶²,
 Expresión del inhibidor de metaloproteinasas (TIMP 1 y 2) ^{363, 364},
 Receptor de expresión para urokinasa tipo plasminógeno inhibidor (u-PA) ³⁶⁴,
 Incremento de la actividad de la citosina-DNA metiltransferasa ³⁶⁵,
 Tumores ocluidos y/o perforados ³⁵²,
 Tumores aneuploides y/o con mayor tasa de células en fase S ^{349, 350, 352},
 CEA > 5 ng/mL ^{349, 350},
 Presencia de células en anillo de sello ^{349, 350},
 Tumores mucoides e indiferenciados ^{349, 350},

Tabla Nº 3

El 5-FU es un citostático antimetabolito derivado de la pirimidinas que ejerce su acción sobre la enzima timidilatosintetasa ³⁵². El **Leucovorín** actúa como modulador del 5-FU, aumentando su acción citotóxica, facilitando la lesividad del DNA, mejorando la tolerancia y capacitando al 5-FU para ser activo sobre tumores previamente resistentes ³⁶⁷. El **Levamisol**, es un imidazol empleado como

antihelmíntico. Produce una inmunoestimulación, aumentando la producción de anticuerpos, la quimiotaxis y la fagocitosis de los neutrófilos y monocitos y la respuesta inmune celular^{350, 352}.

El mecanismo de acción de la combinación de 5-FU y Levamisol es desconocido. Sin embargo es una asociación bien tolerada que no ocasiona efectos secundarios importantes³⁵⁰. Se han señalado mayores riesgos, en pacientes mayores de 70 años, en los que la tasa de rehospitalización llega al 30 %^{368, 369}. Dato importante, pues más del 35 % de los tumores colorrectales afectan a mayores de 65 años³⁶⁹. Además, se describe una alta tasa de abandonos^{368, 369}.

La asociación de 5-FU y Levamisol produce efectos variables según los autores. Mientras unos describen mejoras de la supervivencia a los cinco años^{349, 350, 351, 354, 369, 366, 367, 370, 371, 372}, otros no encuentran diferencias frente al tratamiento quirúrgico aislado³⁷³. Se ha descrito, también un descenso de la mortalidad^{366, 374} y de la tasa de recurrencias^{349, 350, 351, 354, 375}.

No se han descrito diferencias entre el uso oral o intravenoso del 5-FU³⁷⁶. Sin embargo, la infusión continua de 5-FU por vía portal o peritoneal parece ir seguida de menor tasa de recurrencias locales y sistémicas³⁵⁰ y de mayor supervivencia, próxima a la lograda con la asociación de 5-FU y Levamisol^{350, 354}, sin aumentar los efectos secundarios y la morbilidad operatoria³⁵⁰.

La hipertermoquimioterapia es otra modalidad terapéutica ensayada consistente en el lavado pélvico intraoperatorio con 3.000 ml de solución salina a 45 °C junto a 30 mg de Mitomicina C. Por el momento no se han podido comprobar mejoras en los resultados a largo plazo³⁷⁷.

Hay limitada experiencia con el uso de **quimioterapia preoperatoria**, en los tumores avanzados. La infusión preoperatoria continua reduciría el tamaño tumoral, aumentando las tasas de resecabilidad y disminuyendo el riesgo de diseminación tumoral ³⁷⁸. Esta técnica parece especialmente útil en tumores mucoides ³⁷⁸.

Se ha empleado, también la quimioterapia, con **fines paliativos** en tumores avanzados o irresecables, obteniéndose respuestas escasas y temporales ^{350, 352, 367, 379}. La quimioterapia en infusión intraarterial continua, en pacientes con metástasis hepáticas y peritoneales, parece que mejora la supervivencia ^{137, 378}.

2.3.2.2. RADIOTERAPIA.

Existen, también, múltiples protocolos de tratamiento radioterápico, especialmente en el cáncer rectal, al ser este el lugar donde existe mayor riesgo de recurrencias ^{351, 352}. Se ha propuesto su empleo en el preoperatorio, durante la intervención quirúrgica y en el postoperatorio. La técnica habitualmente utilizada es la última. La respuesta y tolerancia a la radioterapia varía con la edad. En los enfermos de más de 70 años, el riesgo de lesión intestinal se incrementa considerablemente ³⁸⁰.

La **radioterapia preoperatoria** se emplea con dos objetivos: disminuir el tamaño tumoral, con lo que mejora de resecabilidad, y reducir el riesgo de diseminación tumoral durante la intervención. Para ello, son suficientes dosis bajas de radioterapia, con vida media corta, que permitan la resección tumoral a las pocas horas ³⁷⁶. Según Ortiz ²⁴², el uso de dosis moderadas (20-30 Gy) o altas (45-

50 Gy) no aumenta la mortalidad operatoria, aunque sí las infecciones perineales. Se ha señalado ¹⁵⁶ que la tolerancia es excelente cuando no se superan los 40 Gy.

La radioterapia preoperatoria disminuye las recurrencias locales ^{380, 381} y aumenta la tasa de radicalidad ³⁸¹. Sin embargo, se acompaña de mayores índices de morbilidad postoperatoria ³⁸¹ y no prolonga la supervivencia ^{156, 352, 381, 382}. Parece existir una clara relación entre la dosis de radiación y la eficacia antitumoral. Con dosis de 20 Gy no se obtienen diferencias respecto a la cirugía aislada ^{383, 384}, mientras que con dosis de 45-50 Gy mejoran la resecabilidad y la supervivencia ³⁸⁵. Entre el 40 y el 70 % de los tumores irresecables se pueden extirpar tras administrar radioterapia preoperatoria ^{385, 386, 387}. Este dato es importante en el recto, porque permitiría disminuir el número de amputaciones abdominoperineales ³⁸⁸. Algunas series no han observado diferencias en las tasas de resecabilidad, pese a aplicar altas dosis de radiación ³⁹³.

La reducción del tamaño tumoral se acompaña de cambios en la penetración parietal y ganglionar ^{350, 389} y en el grado de Broders ³⁹⁰. Esta variación en el estadio de Dukes ^{242, 391} se considera un inconveniente relativo, ya que impide conocer el estadio real del tumor. Por ello, se ha recomendado una ultrasonografía endoscópica previa para conocer el grado de afectación ganglionar y parietal ^{350, 392}.

La radioterapia intraoperatoria, asociada o no a la preoperatoria, se lleva a cabo mediante la colocación de barras de Iridio¹⁹² o Iodina¹²⁵ suturadas directamente a los tejidos o colocándolas junto a una malla reabsorbible en el lecho

tumoral³⁸⁵. Se ha considerado una técnica simple, segura y efectiva; con baja tasa de complicaciones³⁹⁴ y de recurrencias³⁹⁵.

La **radioterapia postoperatoria** es la técnica más frecuentemente empleada a dosis de 50 Gy, fraccionados en 2 Gy por sesión, durante cinco días a la semana, iniciando su aplicación 4-8 semanas después de la intervención quirúrgica^{37, 354, 396}. Se indica cuando el tumor está adherido a retroperitoneo, a sacro o pelvis, o cuando penetra transmuralmente y hay invasión ganglionar³⁷⁶. Su eficacia parece limitarse cuando se retrasa su aplicación, dando tiempo a la formación de tejido fibroso adherencial mínimamente radiosensible^{242, 350}. La tolerancia suele ser buena, excepto en el 3-7 % de los casos, en los que aparecen lesiones intestinales actínicas³⁹⁷ y se altera la función defecatoria²⁴². Un 5 % de los pacientes pueden padecer perforaciones, oclusiones o fistulizaciones³⁵⁴.

Diversos autores han señalado que no hay diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes irradiados postoperatoriamente^{37, 39, 381, 398, 399, 400, 401} ni en la tasa de recurrencias³⁷; si bien, en otras series se señala una reducción de la misma^{147, 389, 400, 401}.

La asociación de **radioterapia pre- y postoperatoria**, "en. sandwich" parece acompañarse de una mejoría de la supervivencia y de la tasa de recidivas locorregionales, especialmente en tumores en estadio B⁴⁰². Datos no confirmados en otras series^{403, 404, 405, 406}.

Una forma especial de radioterapia es al que emplea **protones**, que aumentan la sensibilidad de las células tumorales a la hipoxia³⁸⁵. Por el momento, no ha conseguido disminuir la tasa de recurrencias ni mejorar la supervivencia

tardía. Por otro lado, se acompaña de una alta tasa de complicaciones cutáneas y subcutáneas, por la masiva absorción de los neutrones por los tejidos grasos³⁸⁵.

También, la radioterapia se utiliza con fines **paliativos**, consiguiéndose fundamentalmente aliviar el dolor pelviano incontrolable^{6, 396, 407, 408, 409, 410, 411, 412} y mejorar la tasa de supervivencia^{413, 414, 372, 415, 414}. El efecto analgésico tarda en alcanzarse y se asocia a complicaciones (necrosis de tejidos blandos, abscesos, fístulas, diarrea...) ^{6, 416}.

2.3.2.3. QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA.

La asociación de quimio- y radioterapia en el cáncer de recto se considera un procedimiento importante para la prevención de recidivas locales, gracias al efecto potenciador de las drogas citotóxicas³⁷⁵. Prolonga la supervivencia tardía y disminuye las recurrencias^{350, 353, 371, 372, 380, 399, 417}. Para Grau³⁷⁹ sus efectos son discretos y difíciles de valorar.

2.3.2.4. OTROS TRATAMIENTOS ADYUVANTES.

Otras terapias empleadas, de forma menos generalizada, son la inmunoterapia y la terapia génica. En el momento actual no están claras su utilidad, sus técnicas, indicaciones y efectos.

La **inmunoterapia** con Levamisol suele asociarse a la quimioterapia, ya que su administración aislada consigue peores resultados que asociado a 5-FU^{351, 366}.

El **interferón_{α2b}** (IFN_{α2b}), junto a la quimioterapia, prolonga la supervivencia y reduce la tasa de recurrencias, cuando se compara con el tratamiento

quimioterápico aislado ⁴¹⁸. Sin embargo, no supera los resultados obtenidos con 5-FU y Levamisol ⁴¹⁸.

La actividad antitumoral del interferón es consecuencia de fenómenos de inducción enzimática, de modulación de los procesos de diferenciación celular, de influencia en la expresión de oncogenes y de la potenciación de la respuesta inmune antitumoral ^{418, 419}. La producción de interferón se estimula con **vacunas autólogas** del tumor modificadas con el virus de Newcastle ⁴¹⁹. El IFN α facilita la acción del 5-FU, incrementando los niveles de fluordesoxouridilato, su metabolito activo; potenciando la inhibición sobre la enzima timidilato sintetasa ⁴²⁰; inhibiendo la actividad de la timidina kinasa, y por tanto, la síntesis de DNA; disminuyendo el aclaramiento del 5-FU ⁴²¹; favoreciendo su incorporación a la célula y protegiendo a las células normales de su acción. También, aumenta la acción citotóxica del sistema inmune, en particular de las células NK ³⁶⁷.

El tratamiento con **BCG** no ha aportado ningún beneficio ^{187, 422}.

Cabe esperar que la **genética molecular** permita obtener drogas que jueguen un importante papel en el tratamiento de restos tumorales mínimos, como metástasis y micrometástasis ¹⁸⁷.

El **K-ras, c-myc y p-53** podrían ser útiles en el tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal. De hecho, un tetrapéptido análogo del K-ras, el L-731 interfiere con la farnesylación de la proteína *ras* inhibiendo la inserción de la proteína p-21 dentro de la membrana celular. Dado que la farnesylación es un prerequisite imprescindible para la acción de la p-21, al inhibir aquella podría abolirse completamente la acción de la proteína *ras* ⁴²³.

Se están realizando estudios de **transferencia génica**, cuyo objetivo es lograr concentraciones localmente altas de citoquinas tumorocidas, que producirían la regresión tumoral, sin la toxicidad de su administración sistémica⁴²⁴.

2.4. DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS.

Los factores relacionados con las características **macroscópicas** y **microscópicas** son los más analizados, y a los que, por otro lado, se concede mayor valor pronóstico. Aunque en muchos de ellos hay contradicciones y heterogeneidad de resultados.

2.4.1. ASPECTOS MACROSCÓPICOS.

Dentro de ellos se han considerado la localización, el tamaño, la forma y el número de los tumores.

2.4.1.1. LOCALIZACIÓN TUMORAL.

Hay muchas publicaciones con resultados divergentes en lo que se refiere a la influencia pronóstica de la **localización tumoral**^{29, 59,147} y, en concreto, a las diferencias de comportamiento y el patrón de recurrencias entre los tumores cólicos derechos e izquierdos, entre los cólicos y rectales y entre los del recto situados por encima o por debajo de la reflexión peritoneal. No obstante, es de destacar que no existe homogeneidad de criterios en cuanto a los límites anatómicos del colon derecho e izquierdo, en cuanto a la inclusión del recto-sigma unas veces como tumores cólicos⁹⁷ y otras como rectales; ni en la división del recto.

Algunos autores consideran a los tumores cólicos de mejor pronóstico que los rectales^{40, 44, 97}. Dentro del colon, unas veces se ha señalado al colon derecho

como el de mayor supervivencia ^{28, 88, 147, 425} y otras al colon izquierdo ^{86, 97}. En el recto, los de peor pronóstico serían los situados más distalmente ^{36, 37, 83, 150, 218, 225, 425, 426, 427}. No obstante se han publicado datos contradictorios en unos y otros casos ^{29, 30, 34, 38, 39, 43, 83, 289, 425}.

Aisladamente, parece aceptarse que los tumores de ángulo esplénico son los de peor pronóstico ¹⁴⁷, no sólo por ser los que más fácilmente se obstruyen, sino por tener la mayor tasa de recurrencias locales, dado que drenan simultáneamente hacia la vena cólica izquierda, a la cólica media y al bazo ¹⁴⁷. De la misma manera se considera que el peor pronóstico de los tumores rectales se debería al íntimo contacto con las estructuras pelvianas, a la ausencia de serosa y a su abundante red linfática ^{32, 96, 99, 218, 426}.

2.4.1.2. TAMAÑO TUMORAL.

El **tamaño tumoral** no parece influir, de forma significativa, en el pronóstico tardío del carcinoma colorrectal, sea cual sea, la estratificación que se haga de ellos ^{30, 32, 34, 35, 36, 37, 43, 59, 99, 428, 429, 430, 431}, aunque hay algunos trabajos que consideran que sí lo hace ^{33, 289, 432}. Se ha señalado que únicamente tendría valor en los tumores rectales ⁴⁴ y en estadio C de Dukes ¹⁵⁰. La valoración del tamaño tumoral, en función de los cuadrantes afectos parece indicar que la invasión circunferencial completa tiene peor pronóstico ^{32, 36, 88}, ya que se acompaña de una alta tasa de invasión venosa y metástasis ganglionares ⁹⁹.

2.4.1.3. FORMA TUMORAL.

Clásicamente se ha considerado a los tumores **vegetantes** como los de mejor pronóstico ^{33, 36, 88, 99, 429, 433, 434, 435, 436}, ya que se acompañan de menor grado

de invasión parietal o ganglionar que las formas **ulceradas o infiltrantes**. Datos no confirmados en otras series ^{44, 99}.

2.4.1.4. NÚMERO DE TUMORES.

Entre el 1.3 y el 9 % ^{437, 438, 439, 440} de los pacientes portadores de un cáncer colorrectal poseen más de una lesión maligna en el momento del diagnóstico. Este dato es de gran importancia, ya obliga a su identificación y tratamiento simultáneos. Desgraciadamente, sólo entre el 30 y el 42 % de los casos se reconocen preoperatoriamente las **lesiones sincrónicas** ^{439, 441}. Parece lógica la necesidad, de una rectocolonoscopia sistemática, completa y previa a la intervención ^{437, 439, 440, 441}. Habitualmente, aparecen en edades avanzadas ^{442, 443, 444}, siendo excepcionales antes de los 40 años ^{66, 445}, y se acompañan entre el 56 y el 86 % de las ocasiones de pólipos simultáneos ^{439, 441, 442, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452}. Con frecuencia los tumores sincrónicos suelen estar menos evolucionados que el tumor principal ^{439, 441, 453}. Hay controversia sobre la terapéutica quirúrgica más adecuada, oscilando entre las resecciones parciales múltiples ^{439, 454, 453} y la colectomía subtotal ^{449, 450, 455}. Pese a la multiplicidad de las lesiones no se ha confirmado un peor pronóstico, que dependería únicamente de la lesión más avanzada ^{37, 78, 456}.

2.4.2. ASPECTOS MICROSCÓPICOS.

Entre los factores microscópicos que pueden influir en el pronóstico se han analizado tanto los que se relacionan con el grado de invasión tumoral como con sus características citométricas e histológicas.

2.4.2.1. GRADO DE DIFERENCIACIÓN.

Uno de los criterios pronósticos, clásicos más útil en oncología es el grado de diferenciación celular y de actividad mitótica que forma la base del sistema de clasificación propuesta por Broders ⁴⁵⁷ en 1.928, quien establece cuatro grupos de tumores. Grinnell ⁴⁵⁸ en 1.939, simplificó la clasificación, en tres categorías (bien, moderado y pobremente diferenciado), en función de la arquitectura tubular, de la frecuencia de mitosis, de la polaridad nuclear y de la tendencia a la invasión de las células tumorales. Se acepta que el grado de indiferenciación condiciona la reducción de la supervivencia ⁸⁸ y el incremento de las metástasis ganglionares ⁸⁸, junto a una mayor penetración intestinal ^{88, 232} e invasión venosa y perineural ⁸⁸.

La determinación del grado de **diferenciación tumoral** está sujeta a una serie de dificultades ⁴⁵⁹: limitado poder de discriminación, que facilita la identificación de casos extremos pero dificulta los intermedios; sistema de graduación no uniforme, que permite a cada patólogo clasificar los tumores en uno u otro grupo de acuerdo a su experiencia y conocimientos; y, finalmente, la heterogeneidad de los tumores, especialmente los colorrectales, que muestran variaciones estructurales y citológicas de unas zonas a otras. Ello justificaría la gran discrepancia de resultados, en función del observador y entre los hallazgos biopsicos y los de la pieza operatoria. Las diferencias pueden llegar al 50 % de los casos ⁴⁶⁰, especialmente en tumores pobremente diferenciados ⁴⁶¹. La práctica de múltiples biopsias, en varias zonas del tumor y su estudio por un mismo patólogo, mejorarían el rendimiento.

A pesar de estas discrepancias un gran número de trabajos confirman el valor pronóstico de el grado de diferenciación tumoral ^{32, 33, 36, 40, 43, 44, 59, 99, 158, 214, 435,}

^{462, 463}. Otras series han señalado la ausencia de correlación entre este dato y la supervivencia ^{30, 34, 37, 289, 433, 434}.

2.4.2.2. TIPO HISTOLÓGICO.

Dentro de los tipos anatomopatológicos del cáncer colorrectal (adenocarcinoma, sarcoma, linfoma, carcinoide, plasmocitoma...) se considera a los adenocarcinomas de mejor pronóstico. Se han descrito varios tipos de carcinomas, en función de su morfología glandular y de la presencia o no de secreción **mucoide**; sin embargo, son clasificaciones escasamente utilizadas en la práctica clínica. Habitualmente, se valora el componente mucinoso, considerándose que su presencia es un dato de mal pronóstico ^{31, 36, 88, 464, 465}.

2.4.2.3. OTROS ASPECTOS MICROSCÓPICOS.

Otras características histológicas intratumorales se refieren a la presencia de invasión leucocitaria, de invasión de los vasos sanguíneos, linfáticos y de los nervios; de la reacción desmoide y de la fibrosis peritumoral.

La **infiltración linfoplasmocitaria** tumoral es el reflejo de la reacción del huésped contra el tumor. Su presencia, por tanto, ha sido considerada como un elemento de buen pronóstico ^{433, 434, 435, 466, 467} que no ha sido confirmado por otros ³⁴. La infiltración linfocítica estaría relacionada con la respuesta tisular ante la interacción entre el epitelio tumoral y las células inflamatorias del estroma, lo que se acompañaría de un aumento de la síntesis de Ig A ^{468, 469} y posteriormente, de un incremento de los antígenos HLA tipo II a partir de las células tumorales ⁴⁷⁰.

La **invasión de los vasos linfáticos** intratumorales se considera, también, un dato con valor pronóstico independiente ^{32, 33, 36, 37, 232}, que se asemeja al de la invasión ganglionar propiamente dicha; sin embargo, otros trabajos no comprueban su influencia pronóstica ^{214, 289}.

La **invasión vascular** intratumoral se ha catalogado como un importante factor pronóstico ^{36, 214, 466, 471, 472, 473, 474}, independientemente del estadio de Dukes, de la invasión ganglionar y parietal y del grado de diferenciación ^{33, 59, 232, 475}. La invasión venosa se relaciona estrechamente con la aparición de recurrencias ³⁷ y de metástasis ganglionares y a distancia ^{476, 477, 478}. La influencia de la invasión venosa va ligada a la importancia y tamaño de las estructuras invadidas, distinguiéndose entre venas intramurales o extramurales y delgadas o gruesas ⁴⁷⁴.

Al parecer sólo la invasión extramural, preferentemente de vasos gruesos, tendría valor pronóstico ^{150, 473, 475, 476, 479, 480, 481}. Autores como Jass ^{433, 434, 435} y Cohen ²⁸⁹ afirman que la invasión venosa no tiene influencia pronóstica. El estudio más extenso y serio respecto a la invasión vascular ha sido publicado por Shirouzu ⁴⁷⁴ en 1.991, concluyendo que el mayor número de metástasis, de recurrencias y la menor supervivencia se producía cuanto mayor era la invasión venosa y su localización fuera extramural.

En 1.943 Seefeld ⁵⁴⁸ observó una mayor tasa de recurrencias en los pacientes cuyos tumores tenían **invasión perineural**. Datos que han sido confirmados posteriormente ^{37, 150, 214, 475, 476, 479}. La invasión neural se acompaña generalmente de invasión vascular ^{37, 150, 476}.

Finalmente el grado de **fibrosis peritumoral** se ha relacionado, también, con el pronóstico ^{34, 435}.

2.4.2.4. ESTADIAJE TUMORAL.

Uno de los factores pronósticos considerados universalmente de mayor utilidad en el carcinoma colorrectal y, en todo tipo de cánceres, es su estadio evolutivo; es decir, su grado de crecimiento local, ganglionar y a distancia.

Desde el primer intento de clasificar los tumores colorrectales llevado a cabo por **Lockart-Mummery** ⁴⁸² en 1.926 se han publicado un gran número de clasificaciones que han intentado, sucesivamente, corregir las limitaciones de las más antiguas, aumentando el grado de fiabilidad y de discriminación. Se han descrito muchas, la mayoría se recogen en la tabla Nº 4.

De todas ellas la más utilizada y aceptada internacionalmente ha sido la de **Dukes** ⁴⁸³, divulgada en 1.932, a la que **Turnbull** ^{216, 484} en 1.967 añade un cuarto grado para definir la situación no prevista por Dukes, anatomopatólogo, que incluye a los tumores inextirpables o con invasión metastásica distante. Esta clasificación se considera simple y útil, aunque posea limitaciones y sea poco discriminante, en algunos aspectos. Otras clasificaciones desarrolladas posteriormente han valorado si la invasión muscular era parcial o completa (grados B₁ y B₂ de **Kirklin** ⁴⁸⁵, de **Astler-Coller** ⁴⁸⁶), si la invasión ganglionar era proximal o apical (C₁ y C₂ de **Gabriel** ⁴⁸⁷) y si se asociaba o no a invasión muscular completa (C₁ o C₂ de **Astler-Coller** ⁴⁸⁶ y de **Turnbull** ^{216, 484}). En 1.987 The American Joint Committee for Cancer ⁴⁸⁸ y la cuarta reunión de la UICC ⁴⁸⁹ modificaron el sistema **TNM**, inicialmente

descrito por Denoix ⁴⁹⁰ en 1.954, proponiendo la última clasificación de los tumores colorrectales.

AUTOR	AÑO	GRADO	DESCRIPCIÓN
Lockart-Mummery ⁴⁸²	1.926	A	No invade muscularis
		B	Muscularis invadida. No ganglios
		C	Tumor invasivo con ganglios (+)
Dukes ⁴⁹⁶	1.929	A	Hasta submucosa
		B1	Hasta muscular circular
		B2	Hasta muscular longitudinal
		C1	Tejido perirrectal infiltrado sin ganglios
		C2	Tejido perirrectal con ganglios (+)
Dukes ⁴⁸³ *	1.932	A	Limitado a pared rectal
		B	Infiltra tejidos perirrectales
		C	Afectación ganglionar
Gabriel, Dukes y Bussey ⁴⁸⁷	1.935	A y B	Igual a lo definido en 1.932
		C1	Ganglios regionales invadidos
		C2	Ganglios apicales afectados
Kirklin, Dockerty y Waugh ⁴⁸⁶	1.949	A	Limitado a la mucosa
		B1	Muscularis sin sobrepasarla
		B2	Sobrepasa muscularis
		C	B1 ó B2 con ganglios (+)
Astler y Coller ⁴⁸⁶	1.954	A	Lesión mucosa
		B1	Hasta muscularis
		B2	Sobrepasa muscularis
		C1	No afecta toda la pared y ganglios (+)
		C2	Infiltra toda la pared con ganglios (+)
Turnbull ^{484, 216}	1.967	D	Metástasis o invasión de órganos vecinos o tumor residual
Austalian Pathological (ACPS) ⁴⁹⁷	1.984	A	No sobrepasa muscularis
		B	Sobrepasa muscularis
		C	Afectación ganglionar
		D	Metástasis o tumor residual
TNM ^{488, 489}	1.987	I	Hasta muscularis
		II	Infiltra vecinos o peritoneo visceral
		III	I ó II con ganglios (+)
		IV	Tumor residual o metástasis distante

* En recto.

Tabla Nº 4.

Otras clasificaciones actuales asocian al grado de crecimiento local, ganglionar y distante, factores tales como el crecimiento tumoral infiltrante o circunscrito, la invasión venosa, la presencia o no de infiltración linfocitaria, el grado de diferenciación celular^{433, 434, 435, 471}... Muchas de ellas no hacen sino añadir complejidad sin aportar ningún avance. Sea cual sea el estadiaje o estratificación utilizada, todos los autores señalan que el estadio tumoral se relaciona estrechamente con el pronóstico^{30, 32, 34, 39, 43, 59, 74, 83, 253, 269, 433, 434, 491, 492, 493, 494, 495}.

El grado de **invasión parietal local** es un factor de influencia pronóstica. A mayor invasión intestinal menor probabilidad de supervivencia^{33, 36, 44, 59, 99, 433, 434, 435, 498, 499, 500, 501}. La afectación de los **órganos vecinos** presente en el 10 % de los casos^{48, 99}, es un aspecto que se ha considerado de clara influencia pronóstica. De tal manera, que la invasión de las estructuras vecinas se acompaña de menores índices de supervivencia^{39, 500, 501} y mayores tasas de recurrencias locales^{59, 99, 293}. Este hecho, es especialmente llamativo en el recto, donde la posibilidad de invasión del mesorrecto y de las estructuras pelvianas empeora el pronóstico²⁴². En muchas ocasiones la invasión de las estructuras vecinas es únicamente inflamatoria^{48, 292, 293, 294, 295}, desgraciadamente, es difícil distinguir, a simple vista, si la adherencia es tumoral o benigna. Desde el clásico trabajo de Turnbull²¹⁶ se admite que las resecciones deben incluir, en bloque, el órgano afecto y las estructuras invadidas^{290, 291}. Varios autores han señalado que, incluso en el caso de adherencias inflamatorias empeora el pronóstico^{37, 48, 291, 294}. La invasión vecina justificaría la inclusión de los pacientes en programas de tratamiento coadyuvante que mejoren la tasa de resecabilidad y la supervivencia³¹. La pérdida de movilidad tumoral tanto en el tacto rectal como en la exploración quirúrgica, es una de las

consecuencias de la afectación vecina. En todo caso, indica mal pronóstico y menor supervivencia tardía ^{99, 498, 502, 503, 504}.

La **afectación ganglionar** es otro dato pronóstico de máxima importancia, tanto en cuanto a la existencia de ganglios invadidos, como a su número. Hay suficientes datos que indican que el pronóstico empeora ^{30, 32, 39, 44, 99, 293, 425}, aumentando la tasa de recurrencias locorregionales ^{99, 293, 430} y a distancia ^{99, 430}, a medida que aumenta el número de ganglios afectados ^{289, 83, 36, 505, 289} y la distancia de los mismos al tumor primitivo ^{35, 44, 232, 289, 499, 505, 506}. Algunos autores, han publicado, sin embargo, que tendría mayor valor pronóstico el número de ganglios que su ubicación ⁵⁰⁵, mientras que otros han sugerido lo contrario ^{44, 506}. Parece comprobado que a partir de 3-4 ganglios, las diferencias pronósticas son estadísticamente significativas ^{31, 36, 44, 83, 232, 433, 434, 435, 506}.

Finalmente, la presencia de **metástasis**, fundamentalmente hepáticas o peritoneales, constituye un dato de muy mal pronóstico. Su presencia disminuye llamativamente la supervivencia ⁴⁰, aun en el caso de que sean extirpadas ⁴⁰. Las metástasis hepáticas aisladas son las de, relativo, mejor pronóstico ⁴⁰.

2.4.2.5. MORFOMETRÍA Y DINÁMICA NUCLEAR TUMORAL.

En los últimos años se han desarrollado gran número de técnicas para valorar las características morfométricas de las células tumorales y su influencia en el diagnóstico y en el pronóstico. El conocimiento de que en el cáncer el núcleo de las células se agranda y que se altera la síntesis del DNA, ha conducido al estudio preferencial del contenido de DNA nuclear y de su duplicación. La cuantificación del DNA nuclear mediante **citometría** de flujo o estática ha permitido establecer

patrones de normalidad, **euploidia**, o de anormalidad nuclear, **aneuploidia**, que podría estar relacionada con un pronóstico más desfavorable o con respuestas variables a las terapias adicionales. La mayoría de los estudios se han realizado con técnicas de **citometría de flujo**, de rápida ejecución ⁵⁰⁷ que, sin embargo, tienen algunos inconvenientes: no permite diferenciar claramente células euploides tumorales, de los linfocitos, de las células epiteliales normales¹ y de las células infectadas ^{508, 509}. Quizás por ello, los resultados obtenidos no sean concluyentes.

Se acepta como tumores euploides o diploides, los que presentan en el histograma una población celular $2c$ (correspondientes a la fase G_0/G_1 del ciclo celular) superior al 50 %. El índice de DNA en estos tumores euploides es de 1.5, aceptando como índice la media del contenido de DNA de las células tumorales y de las células control. La aneuploidia se establece en los tumores en los que el índice es superior a 1.5 ⁵¹⁰. La tasa de euploidia/aneuploidia parecer ser similar en los tumores e colon y recto ⁵¹¹.

La ploidia se ha relacionado con distintos parámetros clínicos, observándose que no se correlaciona con el sexo o la edad de los pacientes, con la localización tumoral, con los niveles de CEA, con la coexistencia de lesiones sincrónicas polipoideas ^{507, 512} ni con el grado de diferenciación celular ⁵¹². Se ha relacionado con el estadio tumoral ^{507, 512}, de tal manera que la proporción de tumores euploides es alta en los estadios A y B de Dukes ⁵¹², y baja en los grados C y D, en los que se incrementa la proporción de aneuploides ^{513, 514}. Situación que también se observa en los casos más indiferenciados ^{507, 512}. Fernández-Peralta ²⁰⁵, no ha comprobado un aumento de la aneuploidia en estadios C o D de Dukes.

El valor pronóstico de la citometría es incierto. Varios trabajos han señalado que el contenido del DNA tumoral tiene significación pronóstica independiente^{515, 516, 517}, mostrando mayor supervivencia los tumores euploides^{507, 518, 519}. Otros autores no confirman estos datos^{68, 205, 512, 517, 520, 521, 522, 540}, según ellos la ploidia tendría menor valor pronóstico que la clasificación de Dukes^{158, 462}, excepto en los tumores más avanzados^{515, 523, 524}. Finalmente, se ha relacionado la aneuploidia con una mayor tasa de recurrencias tardías^{99, 525}, aunque no se ha confirmado⁵²⁶.

Las **células en fase S** representan el número de células en fase de síntesis activa de DNA contenidas entre el pico G₀/G₁ (fase de reposo) y el G₂/M (fase de mitosis). En condiciones normales suele ser menor del 10 %. Su determinación puede ser importante para predecir la respuesta del tumor a la terapéutica coadyuvante⁵²⁶. La tasa de células en fase S se ha relacionado con el grado de invasión ganglionar⁹⁹ y con el riesgo de recurrencias tardías^{526, 527}. El porcentaje a partir del cual se considera de interés pronóstico se sitúa entre el 15 y el 20 %^{99, 526}. Según Herman⁵²⁸ el valor de la técnica es limitado.

Jass⁴³⁵ ha estudiado la **polaridad nuclear**, observando, al igual que Ponz de Leon³⁴ que no influye en el pronóstico. La estimación del **tiempo de duplicación del DNA**, junto a la citometría⁵²⁹, puede tener interés pronóstico; al igual que la **forma del núcleo**, determinada por citometría^{530, 531}. La técnica es complicada y requiere una atención especial por parte del patólogo, no siendo, por ello, totalmente fiable.

2.5. SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO.

La dificultad general del diagnóstico precoz de las recurrencias junto con el descubrimiento de los tumores metacrónicos, en los últimos años, justifica el intento de realizar protocolos específicos de seguimiento de los pacientes intervenidos. Se pretende lograr un diagnóstico inmediato de las recurrencias, una mayor tasa de resecciones curativas de las mismas ^{532, 533} y en consecuencia, una mejora de la supervivencia. Este último dato no está claro por el momento ⁵³⁴, aunque existen experiencias que lo confirman ⁵³². En todo caso, suponen un incremento significativo de los costes hospitalarios ^{533, 535}. Se han descrito gran número de protocolos ^{7, 141, 142, 188, 532, 533, 535, 536} desarrollados teniendo en cuenta los patrones de recurrencia de la enfermedad, según los cuales, la mayoría se producirían en los dos primeros años ^{139, 221, 293, 303, 304, 382, 407, 425}. En general, las pautas de seguimiento incluyen estudios clínicos, analíticos, marcadores tumorales, estudios radiológicos, ecográficos, endoscópicos y tomográficos con una periodicidad de 3 a 6 meses durante los dos primeros años. Posteriormente el periodo se incrementa, teniendo a partir de quinto año, un carácter anual. Evidentemente hay diferencias entre los distintos protocolos respecto a la utilidad y periodicidad de determinadas exploraciones.

II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.

Resulta evidente que existen gran número de factores con capacidad para influir en el pronóstico del carcinoma colorrectal y, también, que existe en el momento actual una gran discrepancia en su valoración pronóstica. Es posible, además, que en los próximos años nuevos procedimientos técnicos permitan aportar otros datos de valor pronóstico. En consecuencia, resulta justificable la realización de nuevos y más completos estudios con el fin de determinar para cada grupo de población expuesta, la validez y calidad pronóstica de los distintos parámetros clínicos, biológicos, terapéuticos y anatomopatológicos. Considerados, tanto de forma aislada como conjunta.

Su utilidad es evidente, ya que permitiría determinar o identificar las poblaciones de mayor riesgo y adoptar en ellas las opciones terapéuticas más adecuadas.

Hemos planteado este trabajo con la idea de analizar de forma retrospectiva y prospectiva los resultados tardíos del carcinoma colorrectal, a partir de la experiencia clínica del Servicio de Cirugía III del Hospital Universitario San Carlos.

Todo ello con los siguientes objetivos:

1º. Describir las características clínicas, terapéuticas y anatomopatológicas de los pacientes intervenidos.

2º. Determinar los factores clínicos, analíticos, terapéuticos e histológicos que influyen de forma individual en el pronóstico tardío del carcinoma colorrectal.

3º. Establecer criterios objetivos que relacionen de forma global los distintos factores con la supervivencia, intentando establecer un índice de riesgo pronóstico.

III. MATERIAL Y MÉTODO.

1. SELECCIÓN DE PACIENTES.

Se han revisado los pacientes atendidos por cáncer colorrectal en la III Cátedra de Cirugía del Hospital Universitario San Carlos. En el periodo comprendido entre Enero de 1.965 y Diciembre de 1.995 se trataron un total de 758 tumores de colon y recto. Hasta 1.985 la recogida de datos se realizó de forma retrospectiva, mientras que a partir de Enero de 1.986 los pacientes fueron controlados prospectivamente de acuerdo a un protocolo de estudio estandarizado e informatizado. De los 758 cánceres colorrectales observados se han excluido 140 enfermos por carencias en el Archivo Central de historias clínicas o por insuficiencia de las mismas. De los 618 pacientes revisados se eliminaron, asimismo, 13 enfermos que no fueron intervenidos quirúrgicamente y 65 que fallecieron tras la cirugía (10.58 %). Se consideró como mortalidad operatoria la que tuvo lugar en los 30 días siguientes a la intervención quirúrgica, independientemente de su causa. Por tanto, en nuestro estudio quedan recogidos 540 pacientes portadores de cáncer colorrectal que sobrevivieron a la intervención quirúrgica. De ellos, 358 corresponden al primer periodo y 182 al segundo periodo.

2. RECOGIDA DE INFORMACIÓN.

Se diseñó un protocolo de recopilación y almacenamiento de los datos de la historia clínica que fue subdividido en 5 apartados:

- 2. 1. Datos clínicos.
- 2. 2. Datos diagnósticos y analíticos preoperatorios.
- 2. 3. Datos terapéuticos.
- 2. 4. Datos histológicos.
- 2. 5. Seguimiento.

Los parámetros fueron almacenados en una base de datos informatizada, realizada con el programa R-Sigma®.

2. 1. DATOS CLÍNICOS.

Los datos clínicos recogidos de la historia se reflejan en la Tabla Nº 5. Además de estos, en cada caso se recogieron los de tipo administrativo.

DATOS CLÍNICOS:
Edad
Sexo
Antecedentes familiares tumorales
Antecedentes personales
Enfermedades asociadas
Primer síntomas
Tiempo de evolución de los síntomas
Manifestaciones clínicas
Signos físicos
Forma de presentación

Tabla Nº 5.

Los **antecedentes familiares tumorales** se tuvieron en cuenta únicamente en familiares de primer grado. En el capítulo de **antecedentes personales** se valoró la existencia de procesos tumorales de cualquier localización, la presencia de patología colorrectal que pudiera estar en relación con una mayor probabilidad de desarrollar un cáncer de colon y/o recto, (poliposis familiar, pólipos vellosos, colitis ulcerosa...) así como patología digestiva coexistente (ulcus, hernia de hiato, colelitiasis...).

Dentro de las **enfermedades asociadas**, se consideraron todos los procesos clínicos concomitantes que pueden influir en la respuesta del enfermo ante la agresión quirúrgica (patología cardiovascular, respiratoria, metabólica...).

El **evolución de los síntomas** se cuantificó en cinco categorías: inferior a tres meses, entre 3 y 6 meses, entre 6 y 9 meses, entre 9 y 12 meses y más de 12 meses.

Entre las **manifestaciones clínicas**, se tuvieron en cuenta las de tipo general, como astenia, la anorexia o la pérdida de peso; así como la sintomatología potencialmente relacionada con una tumoración colorrectal, como el dolor, con su localización (abdominal, perineal, anal o sacra) y sus características; la hemorragia, las alteraciones del tránsito, la presencia de tenesmo o mucorrea, etc. Dentro de los **signos exploratorios** se analizaron la presencia de dolor, de masa palpable y/o de hepatomegalia.

En función de la **forma de presentación** del tumor, los pacientes se clasificaron en: no complicados y complicados; entre los que se incluyeron la

oclusión, la perforación y la fistulización. Los criterios de inclusión en estos grupos fueron de tipo clínico, radiológico y/u operatorio.

2. 2. DATOS DIAGNÓSTICOS Y ANALÍTICOS PREOPERATORIOS.

Se evaluaron parámetros analíticos de tipo general y básico, así como los marcadores tumorales y los procedimientos técnicos empleados en el diagnóstico (Tabla N° 6).

Se consideró como **anemia** las cifras de Hemoglobina menor de 13 gr/dl en el hombre y de 12 gr/dl en la mujer, y de **leucocitosis** una tasa de más de 10.000 leucocitos/mm³. En el **estudio bioquímico básico** se valoró la GOT (AST), la GPT (ALT), la GammaGT, la LDH, y la Fosfatasa Alcalina. Se consideraron como elevadas si las cifras superaban los límites de normalidad (30 U/L, 30 U/L, 8-40 U/L, 190 U/L, 25-90 U/L respectivamente).

DATOS DIAGNÓSTICOS Y ANALÍTICOS PREOPERATORIOS
Analítica básica general
Bioquímica básica
CEA
αfetoproteína
Ca 19.9
Ca 50
Ca 125
Enema
Endoscopia
Biopsia
Otras exploraciones

Tabla N° 6.

Los **marcadores tumorales** analizados, desde el momento inicial, fueron el CEA y la α fetoproteína. A medida que nuevas técnicas de laboratorio estuvieron montadas en nuestro Hospital comenzamos a estudiar otros marcadores como el Ca 19.9, el Ca 50 y el Ca 125. Las cifras consideradas como normales en nuestro Centro son las siguientes: CEA: < 5 ng/mL; α fetoproteína: 5-10 U/mL; Ca 19.9: < 37 U/ml; Ca 125: < 35 U/mL y Ca 50: < 25 U/mL.

Enema opaco, endoscopia y biopsia fueron los procedimientos diagnósticos preoperatorios más empleados. En la primera parte de nuestro estudio el enema opaco fue el más utilizado. Del mismo modo, en este periodo el empleo de urografía intravenosa se realizaba de forma sistemática. En el segundo periodo se dio prioridad a la endoscopia, con estudio histológico y en menor grado, a la ecografía y al CT.

2. 3. DATOS TERAPÉUTICOS.

La elección de una técnica operatoria u otra no ha seguido un criterio homogéneo, sino que se ha determinado en función del enfermo, de las características del tumor y de las preferencias del cirujano. Los datos terapéuticos analizados se recogen en la Tabla N ° 7.

Se consideró a la intervención quirúrgica como **programada** cuando el enfermo y el colon habían sido preparados adecuadamente y cuando se llevaba a cabo en el periodo de tiempo quirúrgico diariamente asignado a nuestro Servicio. Por el contrario cuando la cirugía se realizaba durante las Guardias, sin la adecuada preparación del paciente y del colon o para tratar tumores complicados con oclusión o perforación se consideró como **urgente**.

DATOS TERAPÉUTICOS:
Indicación (programada o urgente).
Tipo de cirugía
Momento de la resección
Extensión de la resección (sectorial/segmentaria)
Etapas de la intervención
Tipo de resección (paliativa/curativa)
Tipo de anastomosis (manual/mecánica)
Transfusiones peroperatorias
Morbilidad (médica/quirúrgica)
Cirujano
Tratamiento coadyuvante/paliativo.

Tabla N ° 7.

La preparación convencional de los pacientes se realizó siguiendo una sistemática que ha variado a lo largo del tiempo y en función del equipo quirúrgico. Unas veces, la preparación se realizaba con Paromomicina 75 mg/Kg de peso/día vía oral durante 3 ó 4 días antes de la cirugía, senósidos A y B 75 ml/día v.o 48 H antes de la intervención, enemas de fosfatos de 250 ml/12 H dos días antes y dieta sin residuos. En otras se empleaba preferentemente limpieza mecánica con enemas de fosfatos a las mismas dosis señaladas, dieta sin residuos y 500 mg i.v de Metronidazol 1 H antes de la intervención quirúrgica. En todos los casos se añadió en el postoperatorio inmediato una asociación antibiótica constituida, preferentemente, por Metronidazol 500 mg /8 H/i.v y Tobramicina 100 mg /12 H/i.v.

En los últimos años se ha asociado de forma rutinaria profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular a dosis convencionales.

Desde un punto de vista esquemático la cirugía fue clasificada en cuatro grupos: exploratoria, derivativa, descompresiva y ablativa o resectiva, a elección del cirujano en función de los hallazgos operatorios.

La **resección tumoral** se consideró como primaria cuando se pudo realizar en el acto operatorio inicial y secundaria cuando se llevó a cabo en otro momento.

La **extensión de la resección** se definió en función del nivel en el que se produjo la ligadura vascular y, en su defecto, de acuerdo a la descripción del acto quirúrgico. Fue considerada como sectorial cuando la ligadura tuvo lugar en la zona más proximal de los vasos tributarios. Y, como segmentaria, aquella en que la ligadura vascular tuvo lugar en porciones más distales.

En general, se optó por realizar una hemicolectomía derecha cuando el tumor se ubicó en ciego, colon ascendente y ángulo hepático, y por una hemicolectomía izquierda en los tumores localizados en ángulo esplénico, colon descendente y colon sigmoides. En los tumores de recto, la técnica de elección y, en la primera etapa del estudio fue preferentemente la amputación abdominoperineal de Miles. Posteriormente, y en especial tras la llegada de la suturas circulares mecánicas, se dio preferencia a las resecciones anteriores bajas con conservación del mecanismo esfinteriano en los tumores situados en el tercio superior del recto y a la operación de Miles en los tumores localizados en el tercio inferior. En los tumores del tercio medio, se realizaron una u otra, si bien se tendió a conservar el esfínter siempre que fuera técnicamente posible.

La resección se etiquetó como **curativa** cuando logró extirpar totalmente el tumor, sin que hubiera evidencia macroscópica de restos tumorales o de

metástasis a distancia y con los **bordes de resección** libres de tumor; y, como **paliativa**, en los restantes casos. La invasión o no del borde de resección se catalogó en función del informe anatomopatológico. La distancia del tumor al borde de resección se cuantificó en base a los hallazgos macroscópicos; añadiéndose 0.5 cm en los casos en los que el tránsito se reconstruyó con una sutura circular.

La **anastomosis intestinal** manual se eligió fundamentalmente en la primera etapa de nuestro estudio y en el colon derecho. En el colon izquierdo y en el recto, la sutura mecánica ha sido la más empleada, durante los últimos años. Básicamente, el CEEA N° 31, aunque ocasionalmente otros aparatos y calibres.

Se valoró el número de **unidades de sangre** administradas durante el acto operatorio. Sin embargo, no se ha podido cuantificar las que se han transfundido de forma perioperatoria (24 H antes y después de la intervención) por no figurar este dato en la gran parte de las historias clínicas más antiguas.

Con un criterio subjetivo, lleno de limitaciones, la **experiencia del cirujano** se clasificó en alta o baja en función de su categoría académica, de acuerdo a la definición de Phillips ⁹⁶. Así, se consideraron de alta experiencia las categorías de Catedrático, Profesor Titular y Jefe Clínico; y de menos experiencia a las categorías de Médico Adjunto, Facultativo Especialista de Área y Médico Residente. Se aplicó este criterio únicamente en los casos resecaados con el fin de evitar el posible efecto de la selección de los pacientes.

Los datos de **morbilidad postoperatoria** se valoraron de forma global, y específicamente, médica o quirúrgica; en toda la serie o sólo en los resecaados.

Las indicaciones de **tratamiento postoperatorio coadyuvante y/o paliativo** han cambiado considerablemente a lo largo de los años, tanto en los criterios de uso como en los protocolos terapéuticos. En general, todos los enfermos fueron remitidos al Servicio de Oncología Médica tras la cirugía, donde se decidió su inclusión en los grupos de tratamiento.

Actualmente se instaura tratamiento adyuvante en los casos de tumores B₂ o C, salvo contraindicación. La quimioterapia de base empleada es, fundamentalmente, el 5-FU (450 mg/m²/24 H durante 5 días y 450 mg/m²/semana durante 6 semanas) y el Levamisol (150 mg/24 H durante tres días/semana), o el Leucovorín (20 mg/m² durante cinco días/4 semanas). En el cáncer rectal se asocia radioterapia pelviana (5.400 rads) en los mismos supuestos. El tratamiento paliativo, se administra, salvo contraindicación, en todos los pacientes intervenidos de forma paliativa, utilizándose 5-FU y Leucovorín en ciclos o continuo, en función de la respuesta. Fueron criterios de exclusión de tratamiento adyuvante o paliativo la edad mayor de 73 años o la presencia de cardiopatía isquémica.

2. 4. DATOS HISTOLÓGICOS.

Los datos anatomopatológicos analizados se señalan en la Tabla N° 8.

Los tumores localizados proximalmente a la arteria cólica media se consideraron de colon derecho; los distales a dicha arteria, de colon izquierdo y los localizados bajo la reflexión peritoneal como de recto. Dentro de éste, se clasificaron como de recto alto, medio o bajo en función de la distancia a la línea dentada, de acuerdo a los datos endoscópicos y a los criterios descritos por Lockhart-Mummery en 1.976 ⁵³⁷. Según el cual, el tercio superior corresponde a la porción situada entre 9 y 14 cm de la línea dentada, el tercio medio a la zona

comprendida entre 5 y 9 cm y el tercio inferior a los 4 últimos cm. Esta subdivisión se apoya en la localización de las válvulas de Houston en el canal rectal⁵³⁸. Dentro del recto se ha incluido el recto-sigma como la zona situada entre 15 y 18 cm.

DATOS HISTOLÓGICOS:
Localización tumoral
Tamaño
Forma
Grado de diferenciación
Infiltración tumoral
Necrosis tumoral
Invasión vascular
Invasión perineural
Invasión perilinfática
Reacción desmoide
Afectación ganglionar
Metástasis a distancia
Estadaje tumoral

Tabla Nº 8.

Para valorar el **tamaño** tumoral se tuvo en cuenta, de forma preferente, la medida referida por el anatomopatólogo en su informe, y en su defecto la señalada por el endoscopista o el cirujano durante el acto operatorio. Con un criterio cuantitativo las neoplasias fueron catalogadas en pequeñas (< de 2 cm), medianas (2-4 cm), grandes (4-6 cm) y muy grandes (> de 6 cm).

Según el **aspecto macroscópico**, los tumores se clasificaron en vegetantes cuando eran lesiones sésiles de crecimiento irregular en el interior de la luz intestinal, ulcerados si tenían una porción central tumoral excavada, polipoideo cuando existía crecimiento de aspecto fungiforme sésil o pediculado y estenosantes cuando en su crecimiento reducían la luz del intestino. La presencia

de aspectos comunes fue considerada como mixta. En todo caso se tuvo en cuenta el criterio descrito por el anatomopatólogo o el endoscopista.

La clasificación de los tumores según el **grado de diferenciación** ha seguido los criterios de Dukes y Bussey ⁴⁷¹. Según éstos se dividen en: bien diferenciado, cuando hay una configuración glandular reconocible, los núcleos celulares son de tamaño uniforme y existe una polaridad nuclear clara; moderadamente diferenciado, si las glándulas y los túbulos son complejos e irregulares, los núcleos son irregulares y la polaridad nuclear se ha perdido; y pobremente diferenciados cuando las glándulas y túbulos son muy irregulares o están ausentes y se ha perdido la polaridad nuclear. Dada la subjetividad de los criterios se tuvo siempre en cuenta el concepto aplicado por el patólogo.

Se valoró, también, la presencia de **otros datos histológicos microscópicos** como la infiltración leucocitaria, la necrosis tumoral, la reacción desmoide, la invasión vascular, perineural y/o perilinfática, de acuerdo a las descripciones histológicas. Es evidente la limitación que impone el hecho de que no todas las piezas fueron examinadas por el mismo patólogo y que dichas alteraciones no siempre están presentes en todas las partes del tumor.

Se buscó y valoró el grado de **afectación parietal** y la **invasión de los ganglios linfáticos**, determinando, en su caso, su número y su localización, próxima al tumor o a la ligadura vascular.

El **estadio evolutivo** de la enfermedad neoplásica se evaluó utilizando las clasificaciones de Dukes ⁴⁸³, de Astler y Coller ⁴⁸⁶, añadiendo el grado D según el criterio de Turnbull ^{216, 484} y la clasificación TNM ^{488, 489}.

2.5. DATOS DE SEGUIMIENTO.

Se valoró la supervivencia de los pacientes. Desde 1.986 son controlados de forma estandarizada, según el protocolo que se adjunta en la Tabla Nº 9.

Durante los dos primeros años los pacientes han sido vistos en consultas externas cada tres meses; durante los dos años siguientes cada seis meses y a partir del 5º año con una periodicidad anual. En cada una de las visitas se les valora clínicamente, solicitándose los exámenes y técnicas diagnósticas recogidas en dicha tabla. En los tumores rectales se optó por la TAC como procedimiento de elección, mientras que para el resto de las localizaciones tumorales se prefirió la ecografía abdominal. De la misma manera la colonoscopia no se ha empleado sistemáticamente en los casos de amputación rectal. El enema opaco se ha utilizado únicamente en los casos en que la colonoscopia no fue posible realizarla.

	MESES												
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	60
Clínica/Exploración	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Análisis generales	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Marcadores tumorales	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Rx Tórax	*	*		*		*		*	*	*	*	*	*
ECO hepática		*		*		*		*		*		*	*
TAC pélvico	*		*		*		*		*		*		*
Colonoscopia/Enema opaco		*		*		*		*		*		*	*

Tabla Nº 9.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico de los datos se lleva a cabo en función de los resultados tardíos, independientemente o no de las recidivas.

Una vez cumplimentado el protocolo de cada paciente, se diseñó una base de datos informatizada, constituida por 182 variables estadísticas de tipo cualitativo y cuantitativo.

El estudio estadístico se realizó en cuatro etapas: descriptiva, univariante, multivariante y regresión logística.

3. 1. El **análisis descriptivo** se hizo mediante tablas de frecuencia para las variables cualitativas y cálculos estadísticos básicos, como la media, la desviación típica, el error estándar y el coeficiente de variación para las variables cuantitativas.

3. 2. El **análisis univariante**, mediante los siguientes test de hipótesis: *t* de Student para las variables cuantitativas. Y χ^2 para las variables cualitativas. Se utilizó el test de correlación de Pearson para relacionar la supervivencia absoluta con las otras variables cuantitativas. El estudio de la supervivencia se realizó mediante el método actuarial de Kaplan-Meier ³²³, comparando las curvas de supervivencia con el test de log-rank. En la valoración de estos dos pruebas estadísticas se consideró que los enfermos estaban perdidos cuando faltaron a las revisiones indicadas en el periodo de 1 año. En cualquiera de los otros casos se clasificaron como éxitus, independientemente de la causa del mismo.

En todos los test de hipótesis el nivel de significación considerado fue el de 0.05; aceptando la hipótesis para valores por debajo de ese nivel y rechazándola para los superiores.

3. 3. En tercer lugar se ha realizado un **análisis multivariante** mediante el método proporcional de Cox ⁵³⁹, con la idea de determinar el valor real de cada variable cuando se compara con las otras. Para ello se construyen distintos modelos estadísticos, hasta encontrar un modelo óptimo, estable y con significación estadística. Se incluyen en el modelo las variables de importancia, habitualmente, las que han tenido significación estadística en el análisis univariante, que se van eliminando a medida que pierden influencia sobre él, también se eliminan las variables que muestran colinealidad entre sí. Finalmente, a partir de los coeficientes de las variables estadísticamente significativas, se establece un Índice Pronóstico (IP), según la ecuación:

$$IP = X_1 \times \beta_1 + X_2 \times \beta_2 + \dots + X_n \times \beta_n$$

En la que β corresponde al coeficiente y X a la variable.

Todos los test estadísticos básicos fueron realizados mediante el programa R-Sigma[®] y los de evaluación de la supervivencia, el log-rank, el multivariante... con el programa SPSS[®], versión 6.1 de Windows[®].

IV. RESULTADOS.

El análisis de los datos recogidos, se ha llevado a cabo en cuatro etapas:

1. Descripción de la serie.
2. Datos de supervivencia. Análisis estadístico univariante.
3. Datos de supervivencia. Análisis estadístico multivariante.

Las cifras absolutas de supervivencia para cada una de las variables analizadas se expresan en los anexos número I, II y III.

1. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE.

1.1. DATOS CLÍNICOS.

A lo largo del periodo de tiempo estudiado el **número de carcinomas** colorrectales se ha distribuido de una forma muy similar, con una mayor incidencia durante los últimos periodos (Figura N° 1).

DISTRIBUCIÓN POR AÑOS

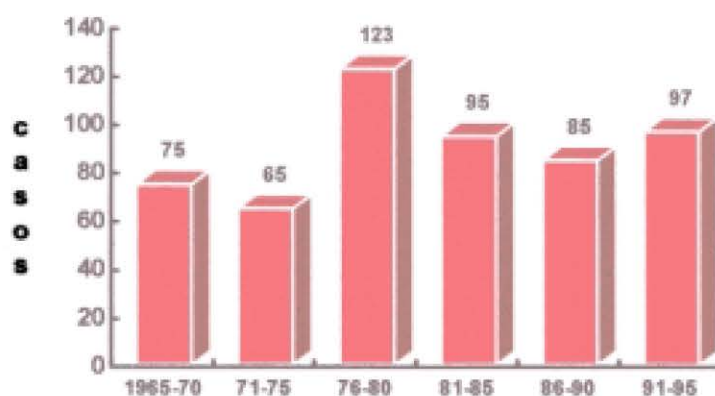


Figura N° 1.

De los 540 pacientes, 276 (51 %) eran **mujeres** y 264 (49 %) **hombres** (Figura N° 2). La **edad media** de los enfermos fue de 61.98 +/- 13.69 años (rango: 5-94 años).

SEXO

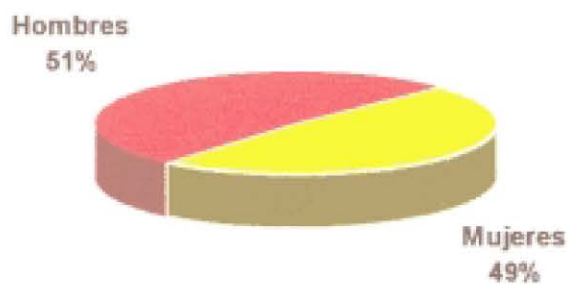


Figura N° 2.

El número de tumores colorrectales en nuestra serie va aumentando con la edad de los pacientes, alcanzando su mayor incidencia en la sexta, séptima y octava décadas de la vida (Figura N° 3). Un 6 % eran menores de 40 años, y un 23.3 % mayores de 70.

DISTRIBUCIÓN POR DÉCADAS

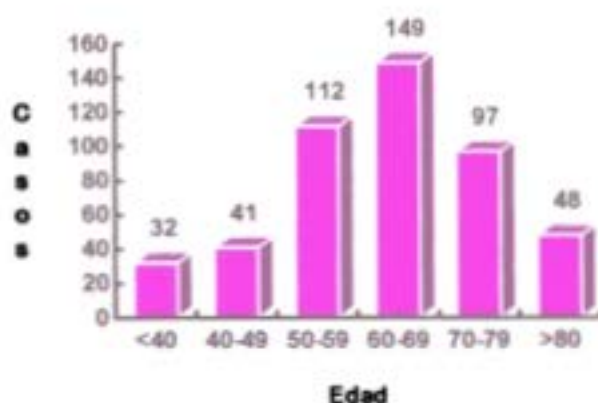


Figura N° 3.

El 16 % de nuestros pacientes tenían antecedentes familiares cancerosos y 41 enfermos (7.6%) habían presentado una tumoración maligna antes de serles diagnosticada la colorrectal. Otras entidades clínicas observadas, consideradas factores de riesgo, fueron la presencia de pólipos en 115 casos (21.3 %), de los cuales 13 eran poliposis difusas y 24 pólipos tubulovelloso. La colitis ulcerosa se encontró en 3 casos, la colecistectomía previa en 9 y la tuberculosis, de cualquier localización, en 12 enfermos.

El 41 % de los casos tuvieron **antecedentes o coexistencia de enfermedades digestivas**, fundamentalmente hemorroides, divertículos, ulcus duodenal o gástrico, estreñimiento y litiasis biliar (Tabla Nº 10).

ANTECEDENTES DIGESTIVOS

ENTIDAD CLÍNICA	CASOS	%
Hemorroides	70	20.4
Divertículos	38	11.0
Ulcus	35	10.2
Litiasis biliar	34	10.0
Hernia de hiato	27	7.9
Estreñimiento	44	13.0

Tabla Nº 10.

En el momento del diagnóstico del tumor, 124 enfermos (24.3 %) presentaron, además, otras enfermedades asociadas, básicamente de carácter cardiovascular, metabólico y/o respiratorio (Tabla Nº 11).

ENFERMEDADES ASOCIADAS

ENFERMEDAD ASOCIADA	CASOS	%
Metabólica	40	26.0
Cardiovascular	49	31.8
Respiratoria	27	17.5
Renal	9	5.8
Neurológicas	10	6.5
Otras.	19	12.3

Tabla Nº 11.

El carcinoma debutó en 1/3 de los casos (33.7 %) con dolor abdominal, en el 27.4 % con alteraciones del tránsito, en el 24.5 % con rectorragia y en menor medida con otros síntomas, como el malestar general (7.7 %) o el tenesmo (2.3%). Un 2.3 % de los casos fueron hallazgos inesperados en el curso de una exploración o una cirugía por otros motivos.

El tiempo medio de evolución de la sintomatología clínica fue de 7.66 meses, con un rango entre 0 y 48 meses y una máxima incidencia de pacientes con menos de seis meses de evolución (Figura N° 4). En los pacientes intervenidos electivamente el tiempo medio fue de 8.4 meses y de 5.3 en los operados de urgencia. Trece pacientes estaban asintomáticos.

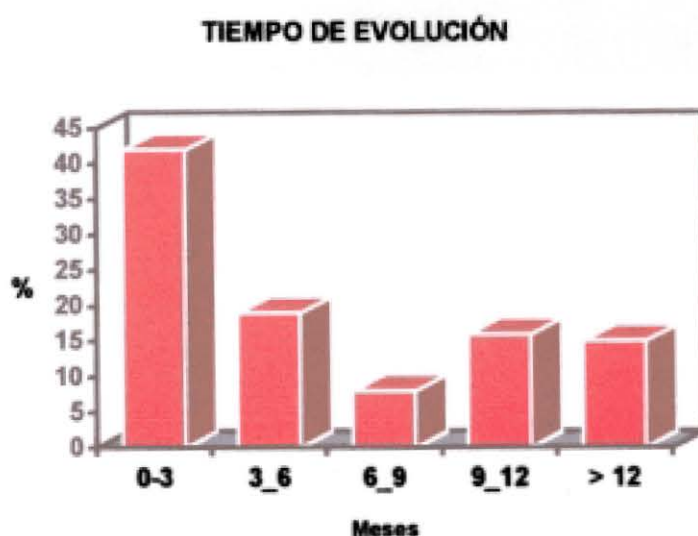


Figura N° 4.

La sintomatología clínica presente en el momento del diagnóstico se refleja en la Tabla N° 12. El 1.7 % de los enfermos no refirieron sintomatología alguna.

CLÍNICA SEGÚN MOMENTO DE DIAGNÓSTICO

SÍNTOMA	CASOS	%
Dolor abdominal	312	63.5
Alteraciones del tránsito	304	22.0
Pérdidas hemáticas	274	55.8
Disminución de peso	214	43.5
Malestar general	175	35.6
Cierre intestinal	117	23.8
Tenesmo	74	15.0
Mucorrea	68	13.0

Tabla Nº 12.

Las alteraciones del **tránsito intestinal** más referidas fueron la diarrea (38.1 %), el estreñimiento (34.3 %) y el ritmo alternante (17 %).

La mayoría de la **pérdidas hemáticas** tuvieron lugar en forma de rectorragias (82 %), y en menor medida en forma de melenas (10.3 %) y hematoquezia (1.1 %).

El **dolor**, en las distintas localizaciones abdominales, se distribuyó muy homogéneamente, pero más llamativamente en el hipogastrio (16.3 %), en la fosa ilíaca izquierda (13.5 %), difusamente (14.5 %) y en la fosa ilíaca derecha (12.6 %).

La **pérdida de peso** cuantificada en 145 pacientes (26.9 %), fue de 9.28 Kg. +/- 5.83 Kg. (rango: 2-32 Kg.).

En 299 enfermos (55.4 %) se detectaron en la **exploración** signos físicos indicativos de la presencia del tumor. La palpación abdominal fue positiva en 105 enfermos, y el tacto rectal en 98 casos. Noventa y nueve pacientes presentaron dolor a la presión abdominal y 46 hepatomegalia.

En los enfermos con **tumor palpable** (20.3 %), las localizaciones más frecuentes fueron la fosa ilíaca izquierda (23.7 %), la fosa ilíaca derecha (22.7 %) y el hipocondrio derecho (11.5 %).

De acuerdo a la **forma de presentación** el 76.6 % de los casos (414) eran formas no complicadas, el 17% eran ocluidos (92), el 4.3 % perforados (23) y el 2 % fistulizados (11). La perforación fue fundamentalmente paratumoral, en 32 pacientes (94 %).

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados mediante la endoscopia con biopsia (66.3 %) y enema opaco (54 %). Un 23.4 % de los casos, la mayoría correspondientes a tumores complicados, fueron diagnosticados operatoriamente.

Ciento noventa y tres casos (35 %) presentaban **alteraciones analíticas**, bajo la forma de anemia (19.3 %), de leucocitosis (16.5 %), hipoproteïnemia (5 %), y aumento de la fosfatasa alcalina (3 %) y de la LDH (5 %).

Los **marcadores tumorales**, cuantificados preoperatoriamente, de toda la serie se recogen en las tabla Nº 13 y los de los pacientes resecados en la tabla Nº 14.

MARCADORES TUMORALES PREOPERATORIOS. SERIE GLOBAL.

MARCADOR	CASOS	MEDIA	RANGO	% PATOLÓGICOS
CEA	122	218.9 ng/mL	0-17.000	41.8
αfetoproteína	55	4.7 U/mL	0-120	7.1
Ca 50	18	85.6 U/mL	0-1.156	27.7
Ca 19.9	17	33.1 U/mL	0-130	35.3
Ca 125	21	20.6 U/mL	0-146	16.7

Tabla Nº 13.

MARCADORES TUMORALES. PACIENTES RESECADOS.

MARCADOR	CASOS	MEDIA	RANGO	% PATOLÓGICOS
CEA	112	29.6 ng/mL	0-773	41.9
α fetoproteína	51	2.7 U/mL	0-7	0.0
Ca 50	16	18.6 U/mL	0-58	18.7
Ca 19.9	17	33.1 U/mL	0-130	35.3
Ca 125	21	20.6 U/mL	0-146	14.3

Tabla N° 14.

El CEA fue positivo en el 41.8 % de los casos. Su cifra media aumentaba en función de la extensión tumoral, si bien, los datos no eran estadísticamente significativos. Así para los tumores limitados a la mucosa y submucosa el CEA medio era de 2.5 ng/mL (rango: 0.6-4.5), para los limitados a la muscular de 61.4 ng/mL (rango: 1.7-490), en los casos con invasión serosa fue de 23.7 ng/mL (rango: 0-773) y con infiltración de estructuras vecinas de 12.7 ng/mL; cuando no se evidenció afectación ganglionar la media era de 25.5 ng/mL (rango: =0-773), pasando a 39.5 ng/mL (rango: 0.6-262) y a 1.252 (rango: 0-17.000) con ganglios afectados y con metástasis respectivamente. En los pacientes no resecados la cifra media fue de 2.338 ng/mL, mientras que en los resecados era de 29 ng/mL. El CEA aumentó a medida que avanzaba el estadio de Dukes: A, 3 ng/mL, grado B 30 ng/mL, grado C 35 ng/mL y D 41 ng/mL).

1.2. DATOS TERAPÉUTICOS.

Todos los pacientes, 540, fueron intervenidos quirúrgicamente. De ellos 109 (20.2 %) lo fueron de forma urgente. La edad media de los enfermos tratados de forma urgente fue superior (66.3 +/- 13.5) a la de los intervenidos de forma electiva (60.8 +/- 13.5), diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0003$).

La cirugía tuvo **carácter resectivo** en el 80.2 % (433 enfermos) de los casos (el 81.2 % y el 76.1 %, respectivamente, de la cirugía programada y urgente, diferencia no significativa ($p= 0.2940$). Un 2.8 % fue tratado, únicamente, con laparotomía exploradora, un 4 % con derivación entérica y un 13 % con colostomía. Tabla N° 15.

TIPO DE CIRUGÍA SEGÚN INDICACIÓN

TIPO CIRUGÍA	Total	Cirugía programada	Cirugía urgente
Exploradora	16 (2.9)	13 (3.0)	3 (2.8)
Derivación	21 (3.9)	13 (3.0)	8 (7.3)
Enterostomía	70 (13.0)	53 (12.8)	15 (13.8)
Resección	433 (80.2)	350 (81.2)	83 (76.1)

Los datos entre paréntesis son porcentaje.

Tabla N° 15.

La indicación quirúrgica, de acuerdo a la localización tumoral se refleja en la tabla N° 16.

INDICACIÓN QUIRÚRGICA SEGÚN LOCALIZACIÓN

	TOTAL	PROGRAMADA	URGENTE
Colon derecho	122 (22.6)	86 (20.0)	36 (33.0)
Colon izquierdo	203 (37.6)	141 (32.7)	62 (56.8)
Recto	222 (41.1)	210 (48.7)	12 (11.0)

Los datos entre paréntesis son porcentaje.

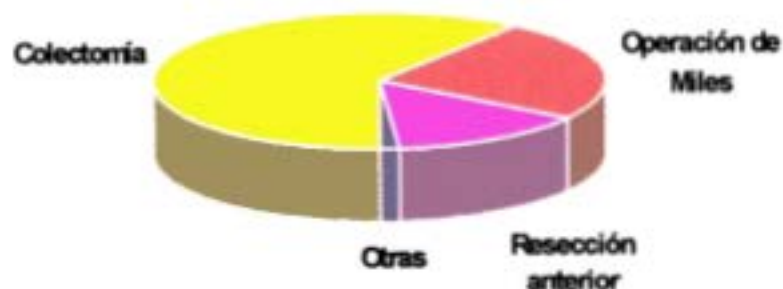
Diez casos tenían tumores múltiples.

Tabla N° 16.

El índice de resecabilidad pasó del 67.6 %, en los menores de 40 años, al 82.% en los mayores y al 80.4 % en los pacientes con más de 70 años. También fue menor en los intervenidos tras un año de evolución de los síntomas (65, frente a 83 %).

Las resecciones fueron, 265 colectomías (61.2 %), 62 resecciones anteriores de recto (14.5 %), 105 amputaciones de Miles (24.3 %), cinco colectomías totales (1.2 %) y una proctocolectomía total (0.2 %) (Figura N° 5).

RESECCIONES *



* Diez casos tenían tumores múltiples.

Figura N° 5.

La distribución del tipo de intervención en función de la localización tumoral se refleja en la tabla N° 17.

TIPO DE CIRUGÍA SEGÚN LOCALIZACIÓN

*	Colon derecho	Colon izquierdo	Recto
Exploradora	4 (3.3)	7 (3.5)	5 (2.2)
Colostomía	2 (1.7)	21 (10.4)	47 (21.2)
Derivación	19 (15.8)	1 (0.5)	1 (0.5)
Resección	95 (79.2)	172 (85.6)	169 (76.2)

* Diez casos tenían tumores múltiples.

Los datos entre paréntesis son porcentaje.

Tabla N° 17.

La **resección primaria** del tumor tuvo lugar, en el 91.7 % de los casos, correspondiendo al 65 % en las cirugías de carácter urgente y al 98 % en las programadas. La resección fue sectorial en el 64.9 % y el 85.5 % de las resecciones se consideraron curativas. No hubo diferencias significativas en las tasas de resecabilidad ($p= 0.2940$) y radicalidad ($p= 0.4258$) entre la cirugía urgente y la programada. La cirugía programada tuvo un índice de resección primaria significativamente mayor ($p= 0$) (Tabla Nº 18). Los **tipos de resección**, en función de la localización tumoral se recogen en la tabla Nº 19.

TIPO DE RESECCIÓN SEGÚN FORMA DE PRESENTACIÓN

	TOTAL	PROGRAMADA	URGENTE
Primaria	397 (91.7)	343 (98.0)	56 (65.1)
Secundaria	36 (8.3)	7 (2.0)	29 (34.9)
Sectorial *	281 (64.9)	240 (68.6)	41 (49.4)
Segmentaria	133 (30.7)	95 (27.1)	38 (45.8)
Curativa	370 (85.5)	302 (86.3)	68 (82.9)
Paliativa	63 (14.5)	48 (13.7)	15 (18.9)

* En 19 casos no se pudo confirmar. Los datos entre paréntesis son porcentaje.

Tabla Nº 18.

TIPO DE RESECCIÓN SEGÚN LOCALIZACIÓN TUMORAL

	Colon derecho	Colon izquierdo	Recto
Primaria	90 (94.7)	142 (82.5)	168 (99.4)
Secundaria	5 (5.3)	30 (17.5)	1 (0.6)
Sectorial	78 (82.1)	65 (37.8)	140 (82.8)
Segmentaria *	13 (13.7)	99 (57.5)	21 (12.4)
Curativa	77 (86.5)	138 (87.3)	123 (82.5)
Paliativa	12 (13.5)	20 (12.6)	26 (17.5)

* En 19 casos no se pudo determinar. Los datos entre paréntesis son porcentaje.

Tabla Nº 19.

Se restableció el tránsito intestinal en 303 enfermos (70.4 %), siendo de forma inmediata en el 82.5 % de los casos. En 48 enfermos se protegió la anastomosis con una colostomía. Una tercera parte de las anastomosis se realizaron con suturas mecánicas circulares (33.3 %). La distribución de los datos en relación con la indicación y con la localización tumoral se reflejan en las tablas N° 20 y N° 21, respectivamente.

TIPO DE ANASTOMOSIS SEGÚN INDICACIÓN QUIRÚRGICA

	Total	Cirugía programada	Cirugía urgente
Si	322 (74.7)	241 (69.3)	81 (97.6)
No	103 (25.3)	107 (30.7)	2 (2.4)
Manual	215 (66.7)	149 (61.8)	66 (81.5)
Mecánica	107 (33.3)	92 (39.2)	15 (18.5)
Protegida	48 (14.9)	25 (10.4)	23 (28.4)
No protegida	274 (85.1)	216 (89.6)	58 (71.6)
Inmediata	266 (82.6)	229 (95.0)	37 (45.7)
Diferida	56 (17.4)	12 (5.0)	44 (54.3)

Los datos entre paréntesis son porcentaje.

Tabla N° 20.

TIPO DE ANASTOMOSIS SEGÚN LOCALIZACIÓN TUMORAL

*	Colon derecho	Colon izquierdo	Recto
Si	95 (100)	168 (98.2)	63 (37.5)
No	0	3 (1.8)	105 (62.5)
Manual	81 (85.3)	113 (67.7)	22 (34.4)
Mecánica	14 (14.7)	54 (32.3)	42 (65.6)
Protegida	2 (2.1)	42 (25.0)	58 (92.1)
No protegida	93 (97.9)	126 (75.0)	5 (7.9)
Inmediata	90 (94.7)	121 (72.0)	59 (93.6)
Diferida	5 (5.3)	47 (28.0)	4 (6.4)

* Diez casos tenían tumores múltiples.

Los datos entre paréntesis son porcentaje.

Tabla N° 21.

Se llevó a cabo una intervención mas extensa sobre órganos vecinos en 34 casos (7.9 % de los resecados) y se asoció alguna otra cirugía, relacionada con patología concomitante en el 9.8 % de la totalidad de los pacientes.

Sobre 271 casos valorados, el 43.5 % de las intervenciones fueron practicadas por el Catedrático, el 35.8 % por Profesores Titulares, el 5 % por Jefes Clínicos, el 15 % por Cirujanos Adjuntos y el 0.5 % por médicos residentes.

De un total de 106 pacientes, el 32 % fueron transfundidos. La cantidad media de sangre administrada fue de 782.8 +/- 490.9 cc (rango: 0-2.100 cc). El 91.2 % de las transfusiones se realizaron de forma intraoperatoria, el 8.8 % de forma preoperatoria, y el 3 % postoperatoriamente.

Un 27.8 % de los pacientes presentaron **complicaciones postoperatorias**, que aumentó hasta el 37.6 % en las intervenciones urgentes (Tabla Nº 22). Dentro de las complicaciones quirúrgicas (23.5 %), las más importantes fueron la fuga anastomótica (5.9 %) y la infección de la herida quirúrgica (16.3 %) y, entre las **complicaciones médicas** (7.6 %) fueron la insuficiencia renal y respiratoria junto a la tromboflebitis venosa las más frecuentes.

MORBILIDAD.

	TOTAL	PROGRAMADA	URGENTE
Morbilidad	150 (27.8)	109 (25.3)	41 (37.6)
Quirúrgica	127 (23.5)	94 (21.8)	33 (30.3)
Médica	41 (7.6)	30 (7.0)	11 (10.1)

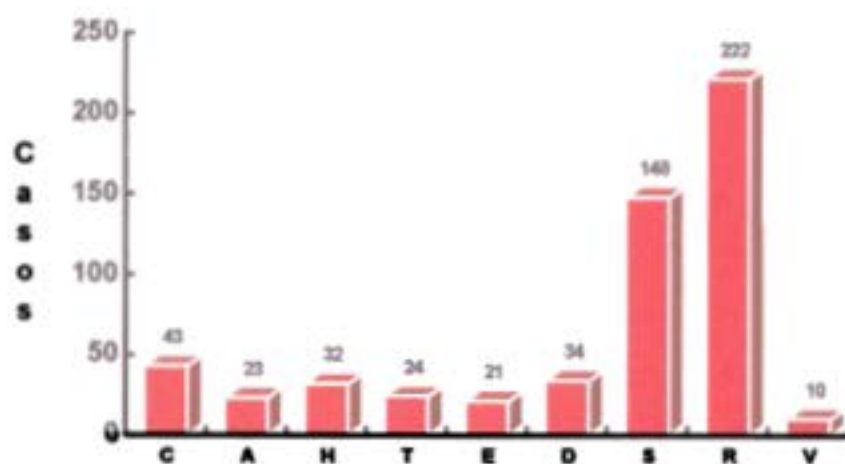
Los datos entre paréntesis son porcentaje.

Tabla Nº 22.

1.3 DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS.

La mayoría de los carcinomas se localizaron en el sigma (27.6 %) y en el recto (35.2 %), tanto en los casos complicados como en los no complicados. Diez pacientes tuvieron dos tumoraciones simultáneamente (Figura N° 6, Figura N° 7).

LOCALIZACIÓN



C= ciego, A= ascendente, H= hepático, T= transverso, E= esplénico, D= descendente, S= sigma, R= recto, V= varios.

Figura N° 6.

LOCALIZACIÓN TUMORAL

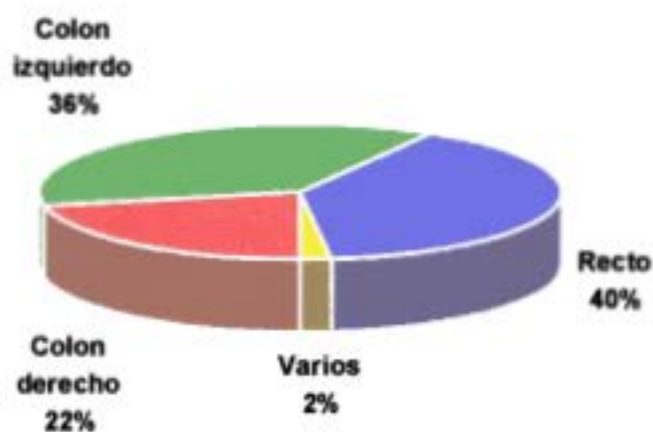


Figura N° 7.

La distribución de los tumores rectales, a partir de la línea dentada, según Lockhart-Mummery⁵³⁷ se señala en la figura N° 8.



Figura N° 8.

Todos los tumores eran adenocarcinomas. Sus características macroscópicas se reflejan en la tabla N° 23.

ASPECTO MACROSCÓPICO		
ASPECTO	CASOS	%
Vegetante	229	64.3
Estenosante	130	36.5
Ulcerado	116	32.5
Mixto	113	31.7

Tabla N° 23.

El tamaño tumoral osciló entre 0.5 y 20 cm de diámetro máximo con una media de 5.3 +/- 3.1 cm. Desde el punto de vista cualitativo el 42.8 % fue considerado de tamaño grande, el 22.7 % muy grandes, el 21.6 % mediano y el 12.9

% pequeño (Figura N° 9). Cuantitativamente el 31.3 % median de 2 a 4 cm y el 26.9 % estaban entre 4 y 6 cm (Figura N° 10).

TAMAÑO TUMORAL

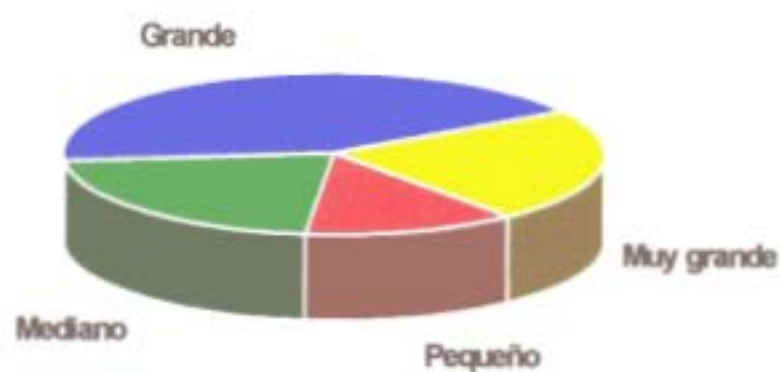


Figura N° 9.

MEDIDA TUMORAL

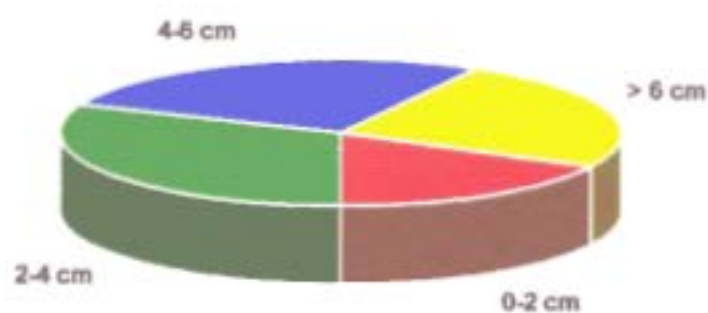


Figura N° 10.

De acuerdo a la diferenciación tumoral, el 83.2 % eran bien diferenciados, el 18.2 % moderadamente diferenciados y el 7.6 % pobremente diferenciados (Figura N° 11). Los menores de 40 años presentaron la mayor incidencia de formas pobremente diferenciadas (25 %), mientras que en los mayores de 70 años predominaron las formas bien diferenciadas (82.7 %).



Figura N° 11.

Dentro de las **características histológicas** de los tumores resecados, destaca el carácter mucóide en el 13.9 % de ellos (Tabla N° 24); los menores de 40 años tuvieron la mayor incidencia de formas mucoides (14.7 %).

La **invasión tumoral**, de acuerdo a los datos globales obtenidos en la exploración, con los procedimientos diagnósticos, o en la descripción operatoria y en el informe anatomopatológico se describen en la tabla N° 25. No hubo diferencias significativas ($p= 0.9931$) en el grado de invasión entre los tumores intervenidos de forma urgente y diferida.

ASPECTOS MICROSCÓPICOS

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	CASOS	%
Mucoide	60	13.9
Infiltración leucocitaria	42	9.7
Necrosis tumoral	23	5.3
Invasión linfática	11	2.5
Invasión vascular	8	1.8
Infiltración perineural	4	0.9
Reacción desmoplástica	2	0.5

Tabla N° 24.

GRADO DE INVASIÓN

	CASOS	%
Toda la pared	471	87.4
Invasión órganos vecinos	151	28.8
Afectación ganglionar	186	34.5
Metástasis	119	22.1

Tabla N° 25.

El 84 % de las **metástasis** se localizaron en el hígado, el 32.2 % en el peritoneo, el 3.4 % en estructuras óseas y el 2.5 % en el pulmón. En el 91 % eran múltiples.

Con arreglo a la **invasión parietal** de los tumores resecados, en 17 casos (4.1 %) la invasión se limitó a la mucosa y submucosa, 28 (6.8 %) crecieron hasta la capa muscular, sin sobrepasarla, 289 (70 %) llegaron hasta la serosa y 79 (19.1 %) afectaron a órganos vecinos (Figura N° 12).

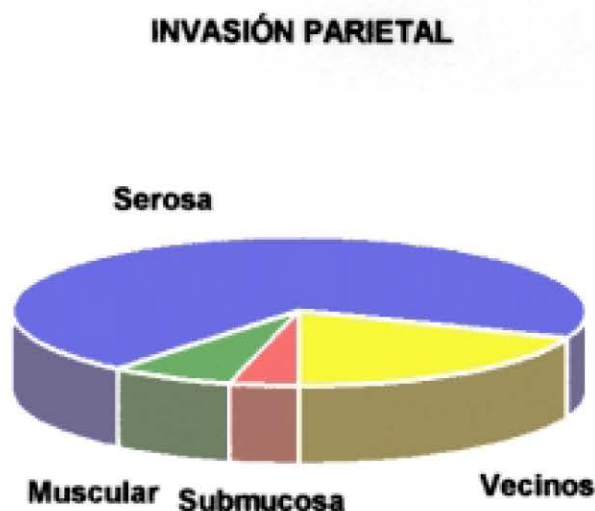


Figura N° 12.

La invasión parietal no se relacionó con el aspecto macroscópico del tumor (Tabla N° 26), pero sí con el grado de diferenciación tumoral (Tabla N° 27), de tal manera que las formas moderadas y pobremente diferenciadas tuvieron el mayor grado de invasión parietal ($\text{Chi}^2 = 0.0001$), ganglionar ($\text{Chi}^2 = 0.0001$) y de metástasis ($\text{Chi}^2 = 0.0036$).

GRADO DE INVASIÓN SEGÚN FORMA DE CRECIMIENTO TUMORAL

	TODA LA PARED	ÓRGANOS VECINOS	INVASIÓN GANGLIONAR	METÁSTASIS
VEGETANTE	191 (85.7)	61 (27.4)	73 (32.7)	39 (17.5)
ULCERADO	108 (93.1)	28 (24.1)	55 (43.9)	22 (19.0)
ESTENOSANTE	122 (93.8)	27 (20.8)	45 (34.6)	22 (16.9)
MIXTO	105 (92.9)	29 (25.7)	42 (37.2)	22 (16.9)

Los datos entre paréntesis son porcentaje.

Tabla N° 26.

GRADO DE INVASIÓN Y DIFERENCIACIÓN TUMORAL

	MUCOSA Y SUBMUCOSA	MUSCULAR	SEROSA	VECINOS	GANGLIOS	METÁSTASIS
BIEN	14 (6.3)	23 (10.3)	152 (68.2)	34 (15.2)	66 (30.2)	22 (9.8)
MODERADO	0 (0)	3 (3.5)	38 (69.1)	14 (25.4)	22 (45.8)	14 (25.9)
POBRE	0 (0)	0 (0)	15 (65.2)	8 (34.8)	9 (50.0)	7 (30.4)

Tabla Nº 27.

A medida que progresó el grado de invasión parietal aumentó el número de ganglios afectados y la distancia a la que se encontraban, así como la tasa de metástasis a distancia (Tabla Nº 28).

GRADO DE INVASIÓN Y AFECTACIÓN GANGLIONAR

	NO GANGLIOS	1-3 GANGLIOS	4 Ó MÁS GANGLIOS	GANGLIOS APICALES	METÁSTASIS
MUCOSA Y SUBMUCOSA	16 (94.1)	1 (5.9)	0	0	0
MUSCULAR	23 (82.1)	1 (3.7)	2 (7.1)	2 (7.1)	2 (7.1)
SEROSA	167 (61.8)	48 (17.8)	8 (3.0)	47 (17.4)	42 (14.1)
VECINOS	29 (38.2)	8 (10.5)	3 (4.0)	36 (47.3)	57 (37.8)

Los datos entre paréntesis son porcentaje.

Tabla Nº 28.

Respecto a la invasión linfática 143 casos, (37.6 % de los tumores resecados), mostraban afectación ganglionar. El 51 % de los ganglios eran proximales y en el 49 % apicales a la ligadura vascular. El número de ganglios osciló

entre 0 y 20 con una media de 5 ± 4 . La distribución según el número de ganglios afectados se expresa en la figura N° 13.



Figura N° 13.

El incremento en el número de ganglios invadidos conllevó una mayor tasa de metástasis a distancia como se expresa en la tabla N° 29.

	NO METÁSTASIS	METÁSTASIS
No ganglios	220 (93.7)	15 (6.3)
1-3 ganglios	51 (87.9)	7 (12.1)
4 ó más ganglios	10 (76.9)	3 (23.1)
Ganglios apicales	49 (57.6)	36 (42.4)

Los datos entre paréntesis son porcentaje.

Tabla N° 29.

La distancia entre el tumor y el **borde de resección**, valorada en 210 casos, osciló entre 0 y 20 cm, con una media de 7 +/- 5.1 cm. Siete piezas operatorias (1.7 %) presentaron infiltración del borde de resección.

El **estadiaje tumoral**, de los casos resecados, de acuerdo a la clasificación de **Dukes** ⁴⁸³, modificada por **Turnbull** ^{216, 484} se describe en la tabla Nº 30. Las diferencias entre la cirugía urgente y programada no fueron estadísticamente significativas (p= 0.0716) por lo que al estadio de Dukes se refiere.

ESTADIO DE DUKES.		
ESTADIO	CASOS	%
A	28	6.5
B	212	48.9
C	138	31.9
D	55	12,7

Tabla Nº 30.

Los pacientes menores de 40 años tenían la mayor tasa de tumores grado C (47.4 %), mientras que en los mayores de 70 la mayor incidencia fue de grado B (55.9 %), figura Nº 14. En cualquier localización del colon o recto la mayoría de los tumores eran grado B y en menor medida grado C (Figura Nº 15).

DUKES Y EDAD

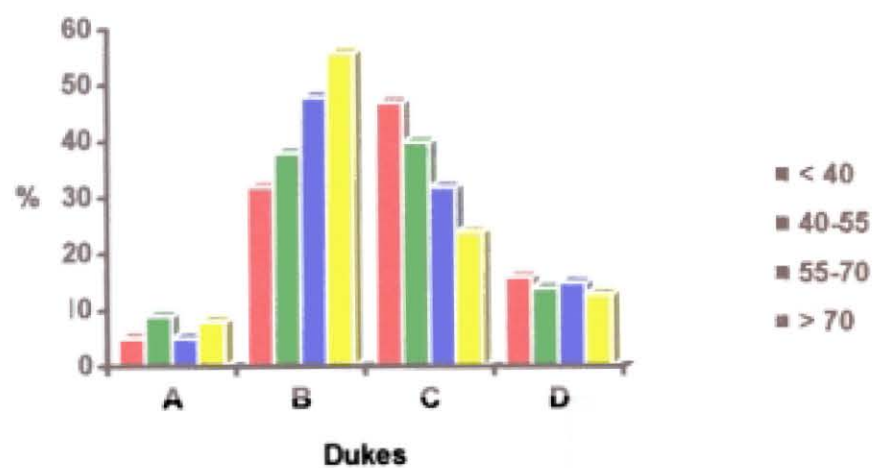


Figura N° 14.

LOCALIZACIÓN Y DUKES

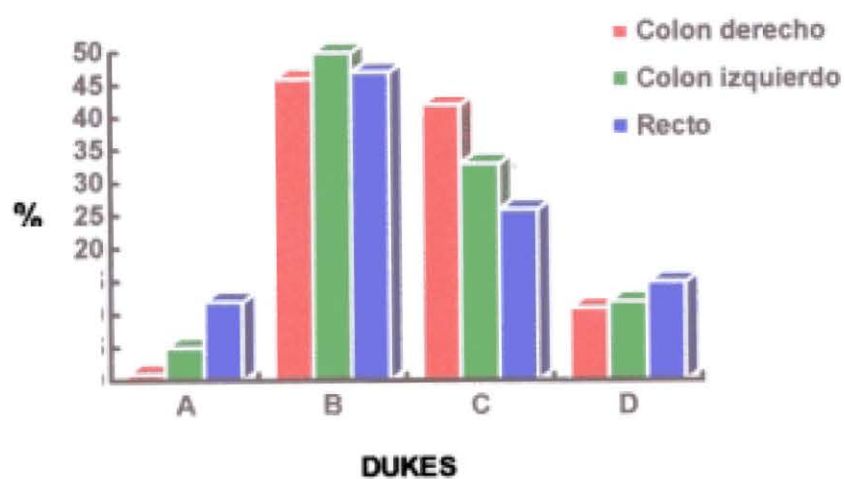


Figura N° 15.

Según el criterio de **Astler y Coller** ⁴⁸⁶ la distribución de los enfermos se refleja en la tabla N° 31.

GRADO DE ASTLER-COLLER.

ESTADIO	CASOS	%
A	17	3.9
B1	33	7.7
B2	190	43.9
C1	15	3.4
C2	123	28.4
D	55	12.7

Tabla N° 31.

Según el sistema de estadíaje **TNM** ^{9, 488, 489} nuestros pacientes se distribuyeron de acuerdo a la tabla N° 32.

CLASIFICACIÓN TNM.

ESTADIO	CASOS	%
0	1	0.2
I	41	9.5
II	195	45.0
III	130	30.0
IV	66	15.3

Tabla N° 32.

1.4. DATOS DE SEGUIMIENTO.

Las cifras de **marcadores tumorales** en el postoperatorio tanto de la serie global como de los resecaos se reflejan en las tablas N° 33 y N° 34 respectivamente.

MARCADORES TUMORALES POSTQUIRÚRGICOS. SERIE GLOBAL.

MARCADOR	CASOS	MEDIA	RANGO	PATOLÓGICOS %
CEA	127	151.2 ng/mL	0-15.780	11.8
α Fetoproteína	62	2.9 U/mL	0-12	9.7
Ca 50	73	4.4 U/mL	0-45	4.1
Ca 19.9	29	40.0 U/mL	0-639	20.8
Ca 195	6	1.8 U/mL	0-11	20.0
Ca 125	20	60.5 U/mL	0-228	65.0

Tabla N° 35.

MARCADORES TUMORALES POSTQUIRÚRGICOS. RESECADOS.

MARCADOR	CASOS	MEDIA	RANGO	PATOLÓGICOS %
CEA	125	145.6 ng/mL	0-15.780	19.2
α Fetoproteína	62	2.9 U/mL	0-12	1.6
Ca 50	60	5.3 U/mL	0-45	3.3
Ca 19.9	29	40.0 U/mL	0-639	13.8
Ca 195	6	1.8 U/mL	0-11	0.0
Ca 125	20	60.5 U/mL	0-228	55.0

Tabla N° 36.

Cincuenta y cinco pacientes recibieron **tratamiento complementario**; cuarenta de tipo adyuvante (10.8 %) y quince de tipo paliativo (8.8 %)

A lo largo plazo, se detectaron **complicaciones tardías** en 114 enfermos (21.3 %), fundamentalmente eventraciones (40 casos), estenosis anastomótica y oclusión intestinal (23 casos) y en menor medida fístulas intestinales (11) y prolapsos de colostomía (9).

Hubo un total de 106 recurrencias (28.2 %), con un tiempo medio de aparición de 19 ± 15.3 meses (rango: 3-83 meses). La mayoría se presentaron durante los dos primeros años.

La supervivencia global de la serie fue de 36.6 % a los cinco años y del 32.1 % a los diez años (Fig. N° 16).

SUPERVIVENCIA GLOBAL DE LA SERIE

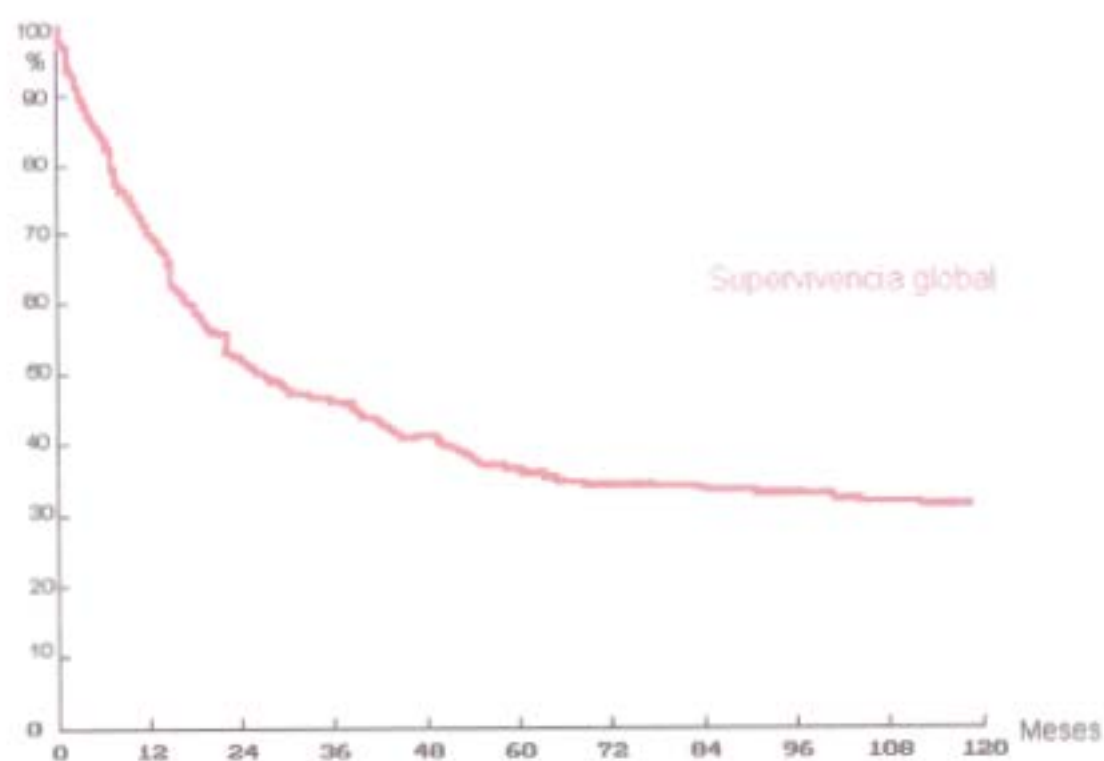


Fig. N° 16.

2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO UNIVARIANTE.

2.1. DATOS CLÍNICOS.

En función del año de intervención, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre los operados antes de 1.975, entre 1.975 y 1.985 y después de 1.985 ($p= 0.0001$) (Figura N° 17).



Figura N° 17.

El sexo de los enfermos no influyó en la supervivencia. La supervivencia de los varones a los cinco y diez años fue del 40.2 y el 33.4 % respectivamente, frente al 33.9 % y 31.2 % de las mujeres ($p= 0.4622$).

Existe una correlación negativa ($r = -0.1373$), estadísticamente significativa, entre la edad de los pacientes y la supervivencia. El análisis de la supervivencia de acuerdo a unos grupos de edad (menores de 40, entre 41 y 55, entre 56 y 70 y mayores de 70 años) no muestra diferencias significativas ($p = 0.3089$) (Figura N° 18). Sólo cuando se comparan los menores y mayores de 70 años se observan resultados casi estadísticamente significativos ($p = 0.0878$) (Figura N° 19).

SUPERVIVENCIA SEGÚN GRUPOS DE EDAD

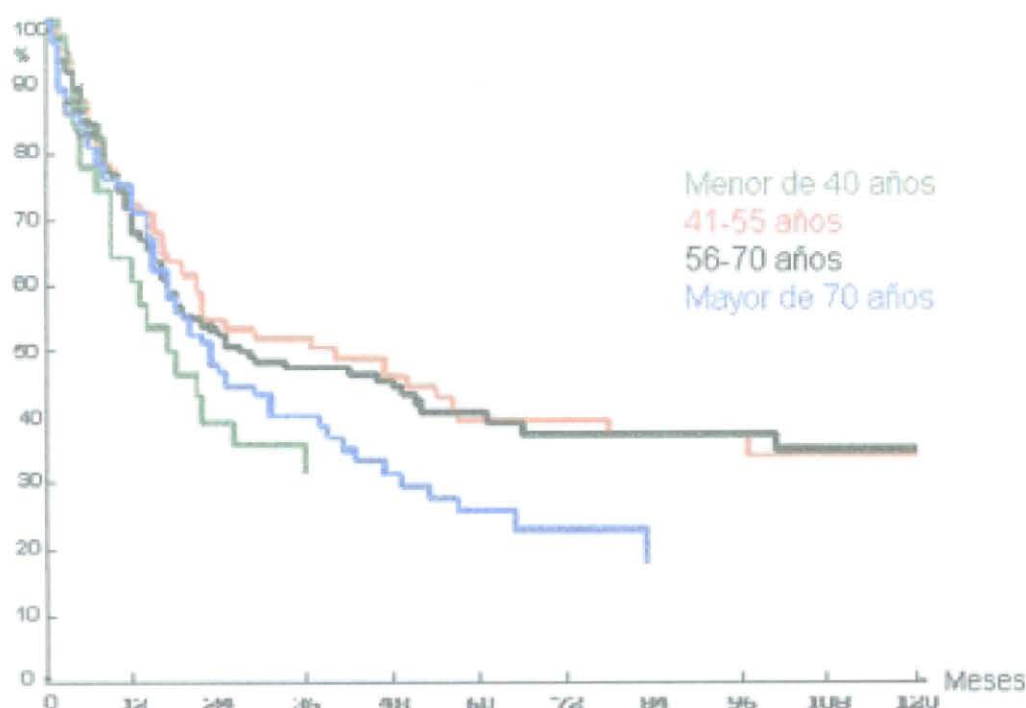


Figura N° 18.

La existencia de antecedentes familiares cancerosos prolongó la supervivencia, que llegó al 56.5 y el 51.6 % a los 5 y 10 años; frente al 32.6 y el 28.1 % de los que no los refirieron ($p = 0.0041$).

SUPERVIVENCIA MENORES/ MAYORES DE 70 AÑOS

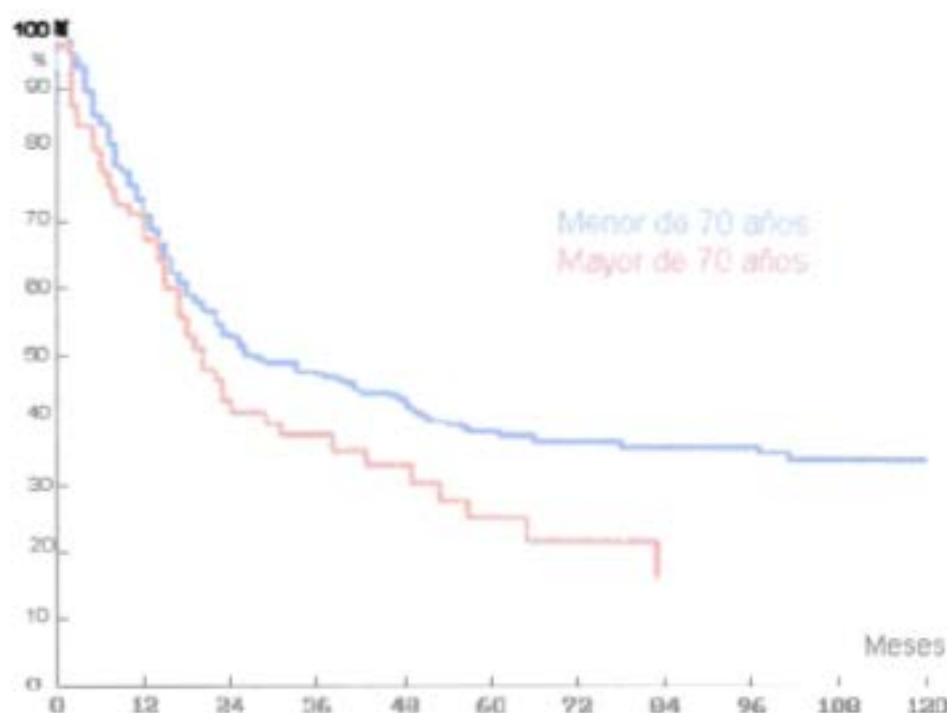


Figura N° 19.

La presencia de antecedentes personales cancerosos alargó significativamente la supervivencia (49.9 y el 45.1 % a los 5 y 10 años, frente al 31.4 y el 27.1 %, de los que no los tuvieron ($p= 0.0001$).

Los enfermos con enfermedades digestivas previas mostraron mayor supervivencia, 43.9 y el 37.9 % a los 5 y 10 años respectivamente, frente al 32.1 y 28.6 %, aunque sin alcanzar significación estadística ($p= 0.0805$). De la misma manera la patología asociada se acompañó de mejor supervivencia (38.9 % vivían a los 10 años, frente al 29.6 % ($p= 0.0047$).

El síntoma inicial no influyó estadísticamente en la supervivencia ($p= 0.0639$). La rectorragia (37.6 %), la afectación del estado general (36.6 %) y el dolor (34.1 %) se acompañaron de los mayores índices de supervivencia a los diez años.

El tiempo de evolución de los síntomas no influyó en la supervivencia ($p=0.2915$) ni existió correlación entre uno y otra ($r=-0.0364$), analizados diversos tramos, en nuestra serie, las mayores supervivencias se obtuvieron en los pacientes asintomáticos y en los que la duración de los síntomas se situó entre 6 y 9 meses. (Figura N° 20).

SUPERVIVENCIA SEGÚN TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS

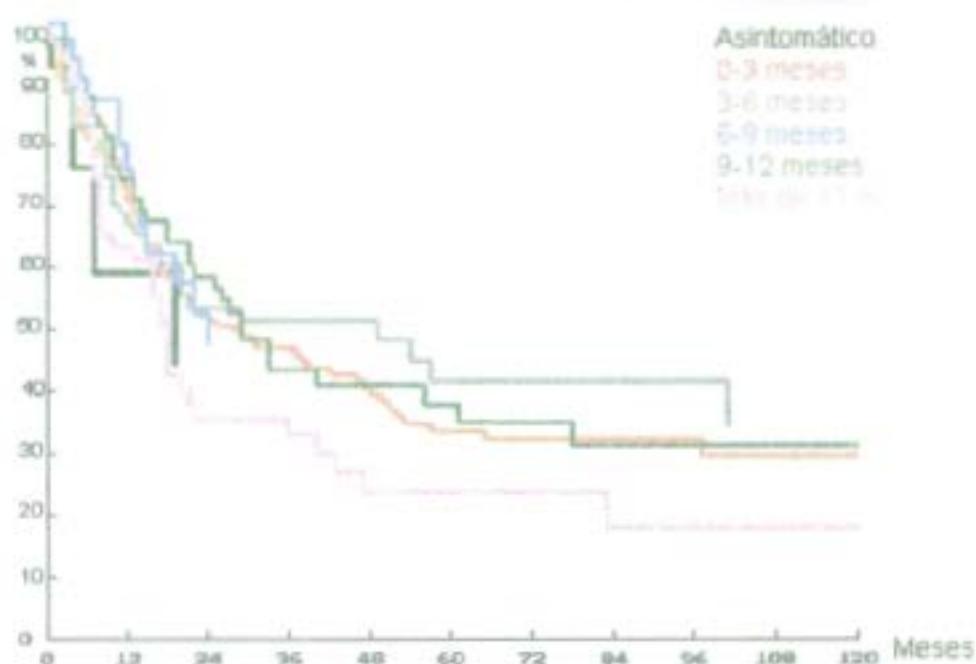


Figura N° 20.

Estudiadas las manifestaciones clínicas, presentes en el momento del diagnóstico de la tumoración, observamos que las alteraciones del tránsito no influyeron en la supervivencia ($p=0.1421$), aunque fue mayor en los pacientes que no presentaron este síntoma (37.2 frente al 28.1 %). Ni la presencia de dolor abdominal ($p=0.2510$), ni su tipo o localización ($p=0.9479$) modificaron

significativamente en la supervivencia Tampoco, la presencia de mucorrea ($p=0.7079$) o el tenesmo rectal ($p=0.7230$) modificaron el pronóstico.

La hemorragia digestiva baja ($p=0.0216$) (Figura N° 21). La afectación del estado general ($p=0.0001$) (Figura N° 22) y la pérdida de peso ($p=0.0142$) influyeron en la supervivencia (Figura N° 23). No hay correlación entre el grado de descenso ponderal y el tiempo de supervivencia ($r=-0.1534$). Sin embargo, los que perdieron más de 5 Kg. tuvieron una supervivencia significativamente menor (19 % a los diez años) que la de los que perdieron menos (45.3 %) ($p=0.0227$).

SUPERVIVENCIA. HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

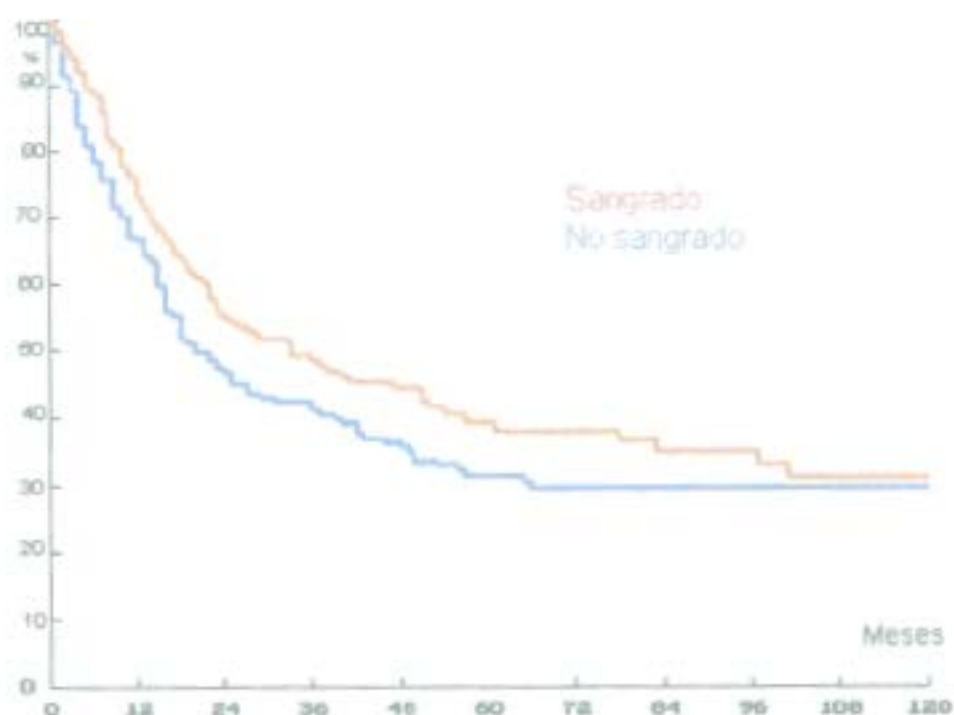


Figura N° 21.

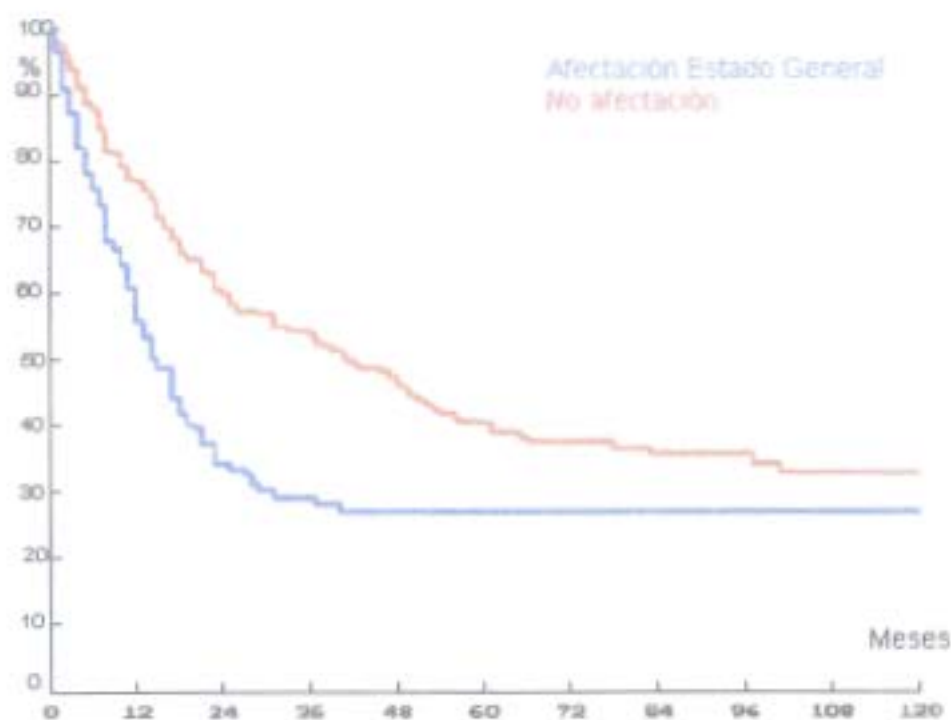
SUPERVIVENCIA. AFECTACIÓN DEL ESTADO GENERAL

Figura N° 22.

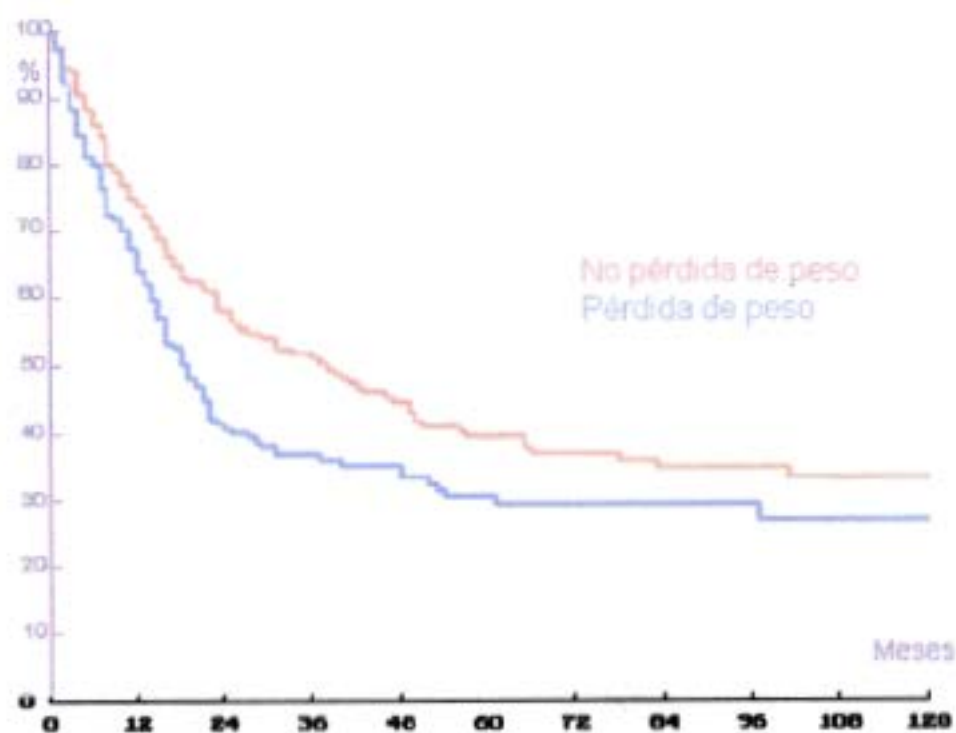
SUPERVIVENCIA SEGÚN PÉRDIDA DE PESO

Figura N° 23.

No hemos encontrado valor pronóstico, en lo que se refiere, a la **hepatomegalia** ($p= 0.8574$) ni a la presencia de **masa abdominal palpable** ($p= 0.7568$).

La **forma de presentación** del carcinoma colorrectal fue un factor con influencia pronóstica inequívoca ($p= 0.0137$), de tal manera que, a los diez años, la supervivencia fue significativamente mayor (34.5 %) en los tumores no complicados que en los complicados (25.3 %) (Figura N° 24). El tipo de complicación ($p= 0.0003$) también tiene influencia pronóstica. Así, la supervivencia a los diez años pasó del 30.4 % en los tumores ocluidos al 13.5 % en los perforados. Ningún paciente fistulizado sobrevivió (Figura N° 25).



Figura N° 24.

SUPERVIVENCIA SEGÚN FORMA DE PRESENTACIÓN (II)

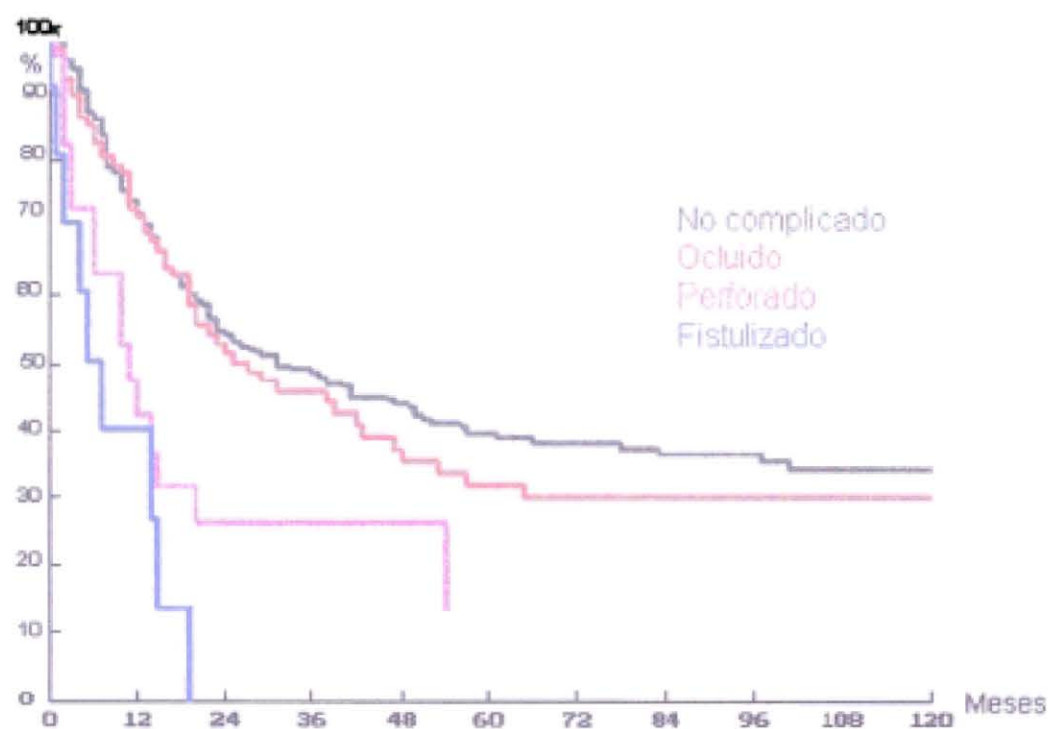


Figura N° 25.

2.2. DATOS ANALÍTICOS.

No existieron diferencias en la supervivencia relacionadas con las alteraciones leucocitarias o eritrocíticas, ni con los cambios en las cifras de proteínas, de hemoglobina o de enzimas hepáticos ($p= 0.9945$).

Algunos de los **marcadores tumorales** cuantificados previamente a la intervención quirúrgica mostraron influencia pronóstica.

Los pacientes con **CEA preoperatorio**, superior a 5 ng/mL, tuvieron una supervivencia significativamente peor (39.1 %, a los diez años, frente al 55.9 %) ($p= 0.0082$) (Figura N° 26). Sin embargo, no hubo correlación entre la tasa de CEA y la

supervivencia ($r = -0.0929$); ni las diferencias fueron significativas ($p = 0.2270$) cuando se compararon las tasas de CEA en pacientes resecados.

La α fetoproteína ($p = 0.9701$), el Ca 19.9 ($p = 0.6547$), el Ca 125 ($p = 0.5402$) no influyeron en la supervivencia. En los 13 pacientes en los que el Ca 50 fue inferior a 25 U/mL la sobrevida fue significativamente mejor ($p = 0.0018$).

SUPERVIVENCIA SEGÚN CIFRAS DE CEA PREOPERATORIO

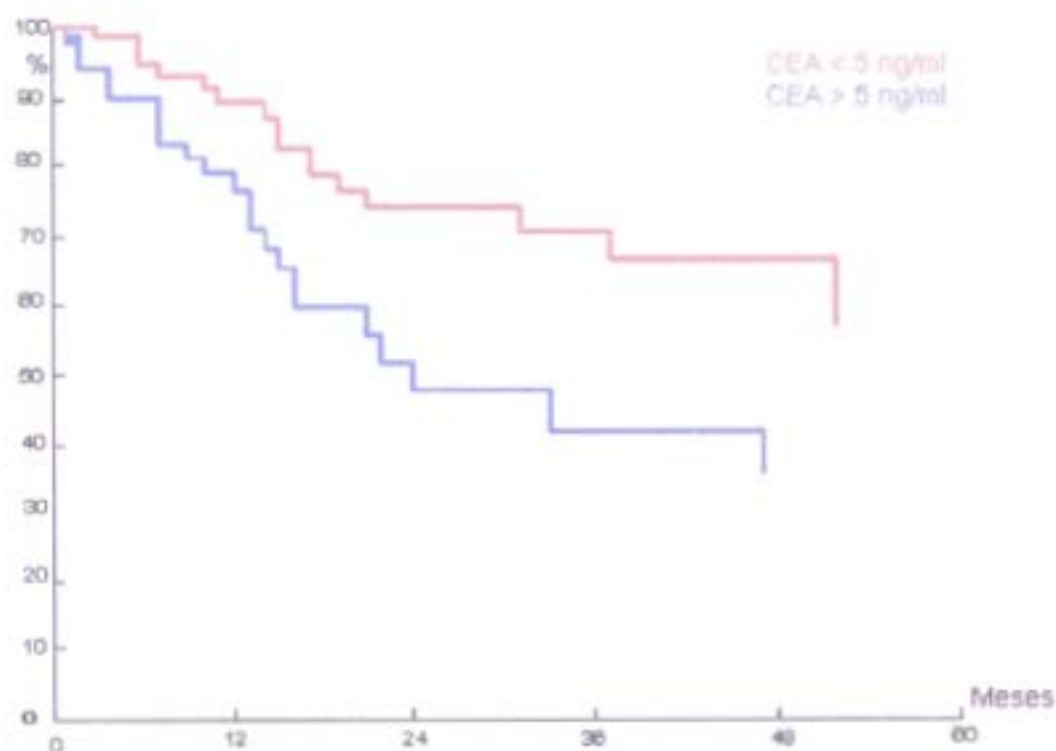


Figura N° 26

Todos los marcadores tumorales mostraron cambios en el postoperatorio, tanto en la serie global como en los resecados, respecto a sus valores previos. Sólo las modificaciones del CEA fueron significativas ($p = 0.0243$ y $p = 0.0243$, respectivamente). Los valores de CEA postquirúrgicos superiores a 5 ng/mL se

acompañaron de menores índices de supervivencia, estadísticamente significativos ($p= 0.0001$ y $p= 0.0001$, respectivamente); tanto en la serie global (33.4 %, a los ocho años), como en los casos resecados (34.9 %, en el mismo periodo) frente al 55.8 y al 56.6 %, de los pacientes con cifras de CEA normales (Fig. Nº 27).

En los tres pacientes resecados con cifras de Ca 19.9 postoperatorias mayores de 37 U/ml, la supervivencia fue significativamente menor ($p= 0.0001$).

Las cifras de α fetoproteína postoperatoria ($p= 0.6565$), de Ca 50 ($p= 0.2198$), de Ca 195 ($p= 0.6517$) o de Ca 125 ($p= 0.1481$) no influyeron en la supervivencia de los casos resecados.

SUPERVIVENCIA. CEA POSTOPERATORIO EN CASOS RESECADOS.

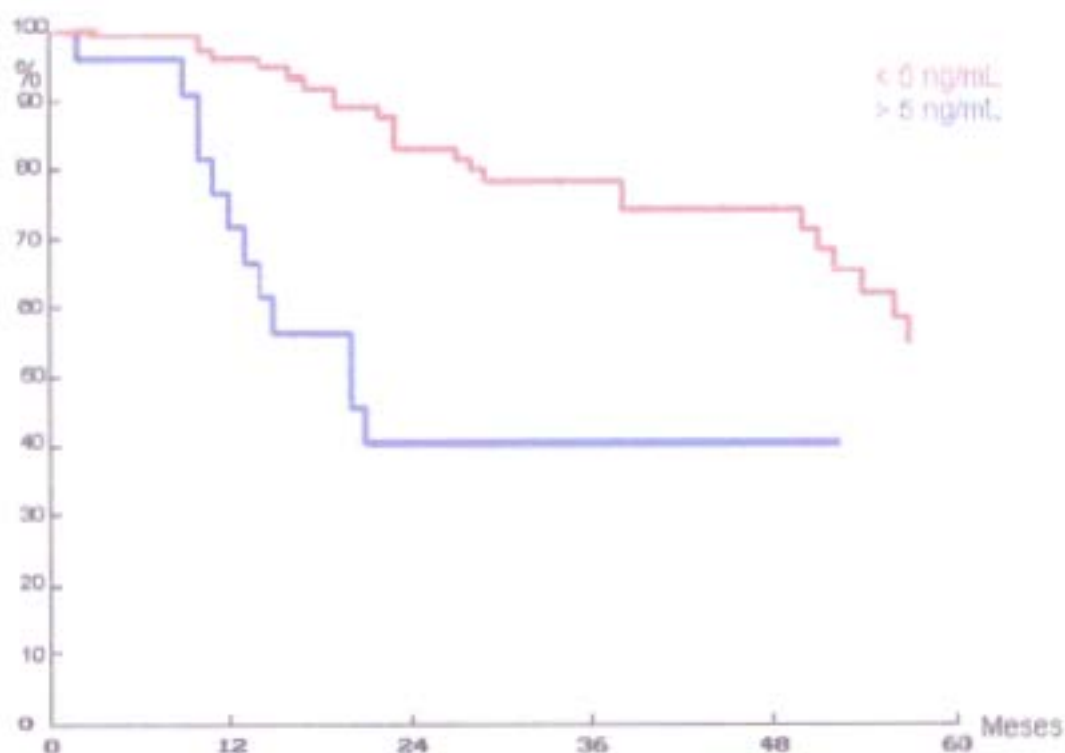


Fig. Nº 27.

2.3. DATOS TERAPÉUTICOS.

De acuerdo con la indicación terapéutica hemos observado mayor supervivencia, a los diez años, en los pacientes intervenidos de forma programada (33.3 %) que en los tratados de forma urgente (28.1 %). Sin embargo, las diferencias no alcanzan valores estadísticamente significativos ($p= 0.2310$).

La supervivencia en función de la técnica quirúrgica empleada mostró diferencia significativa ($p= 0$). La supervivencia a los diez años, pasó del 41.5 %, en los pacientes resecados, al 6.2 %, al año, en los tratados con laparotomía exploradora; al 24.6 %, al año, en los colostomizados y al 19 %, a los doce meses, en los tratados con derivación intestinal. Ningún paciente sobrevivió más de dos años y medio (Fig. N° 28).

SUPERVIVENCIA SEGÚN TIPO DE CIRUGÍA.

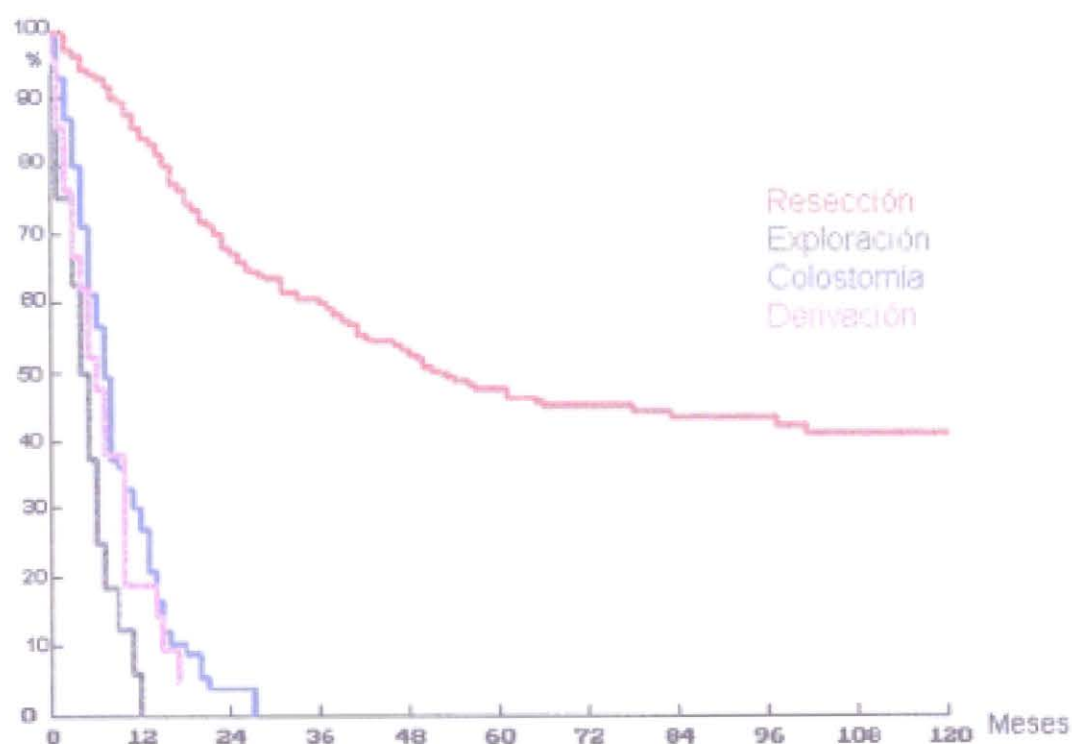


Fig. N° 28.

Las resecciones paliativas tuvieron una supervivencia, a los cinco años, del 3.8 %; diferencia estadísticamente significativa, respecto a la cirugía no exéretica ($p= 0.0001$). Ningún paciente sobrevivió a los diez años. La resección curativa mostró las mejores tasas de supervivencia ($p= 0$) (Fig. N° 29).

SUPERVIVENCIA SEGÚN RADICALIDAD.

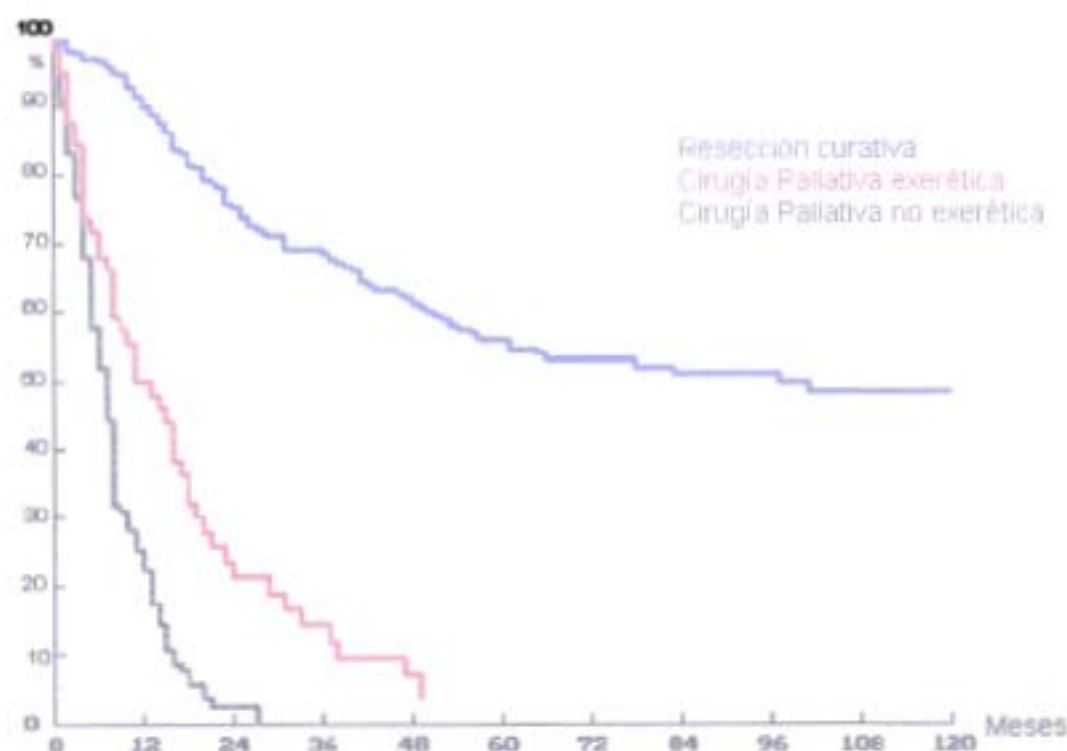


Fig. N° 29.

Respecto al tipo de resección (colectomía o resección de recto; resección anterior o amputación de Miles), la extirpación cólica consiguió mayores tasas de supervivencia (48.3) que la resección rectal (32.5); si bien, los datos no alcanzaron significación estadística ($p= 0.1707$). No hubo diferencias entre la colectomía derecha y la izquierda ($p= 0.0858$); no obstante, la colectomía derecha alcanzó

mayor supervivencia (62.7 %), que la izquierda (36.9 %). Tampoco hubo diferencias significativas entre la resección anterior de recto y la amputación abdominoperineal ($p= 0.2847$); aún cuando la primera alcanzó una tasa del 24.2 %, frente al 36.5 % de la segunda.

El carácter sectorial o segmentario de la resección no influyó significativamente en el pronóstico ($p= 0.1198$); aunque, las resecciones segmentarias tuvieron, a los diez años, una supervivencia menor, 28.4 %, frente al 47.1 % de las sectoriales. A los cinco años las tasas son semejante, 44.6 y 49.3 % respectivamente. La relación de la magnitud de la resección con el grado de Dukes, tampoco aportó diferencias con significación estadística (para el estadio A y B, $p= 0.1300$; para el grado C, $p= 0.2573$).

Las resecciones ampliadas, con extirpación en bloque de los órganos vecinos, no redujeron significativamente la sobrevida ($p= 0.4271$).

No existió correlación entre la distancia macroscópica del tumor a los bordes de resección y el tiempo de sobrevida ($r= -0.0298$). Las diferencias de supervivencia no fueron estadísticamente significativas ($p= 0.0699$), excepto en el recto ($p= 0.0289$).

El momento de la resección, primaria o diferida, no modificó el pronóstico ($p= 0.2308$), siendo, sin embargo, mayor la supervivencia en los resecados de forma inmediata (43.3 %) que en los intervenidos diferidamente (26.4 %). La cirugía en uno, dos o tres etapas tampoco influyó en la supervivencia ($p= 0.1443$), aunque los menores índices se observaron en los tratados en dos (32.0 %) o en tres tiempos (24.6 %), frente al 44.3 % de los operados inicialmente.

Las características de las **suturas, mecánica o manual**, no influyeron en el pronóstico tardío de los pacientes, ni en la serie global ($p= 0.2772$), ni en los cánceres rectales ($p= 0.7845$). Tampoco influyó el momento en que se reconstruyó el tránsito intestinal, inmediata o diferidamente ($p= 0.2515$). La tasa de recurrencias locales fue semejante con ambos tipos de suturas, 27.8 % en el caso de las manuales y 29.7 % en el de las grapadoras circulares ($p= 0.8675$).

La **transfusión sanguínea perioperatoria** tuvo unos índices de supervivencia, a los diez años, del 61.2 %, que no son estadísticamente diferentes ($p= 0.4005$) a los obtenidos en los pacientes no transfundidos (75.3 %). No hubo correlación ($r= -0.1003$) entre el volumen de sangre administrada y la supervivencia. No hubo diferencias en la tasa de transfusiones, en función, del carácter urgente o no ($p= 0.9787$), paliativo o curativo ($p= 0.8701$), o de la magnitud de la resección ($p= 0.4406$) ni de la práctica de cirugía ampliada o no ($p= 0.2114$).

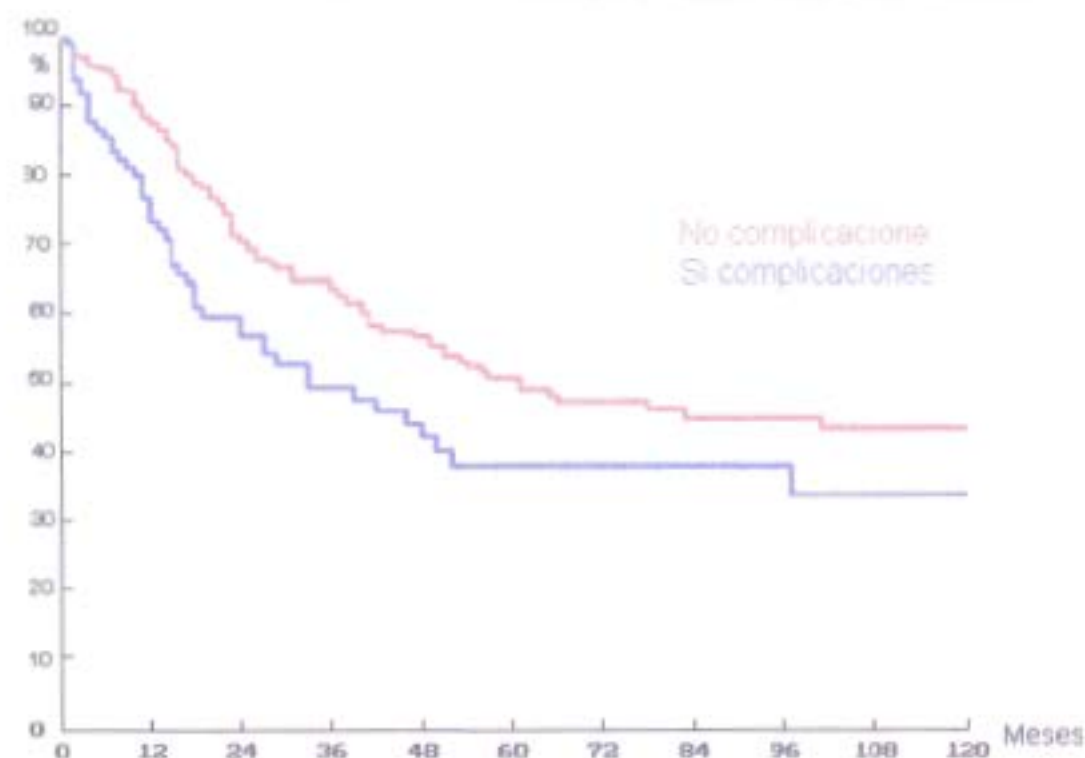
La **cualificación del cirujano** responsable de la intervención no influyó, de forma estadísticamente significativa ($p= 0.4114$), en la supervivencia tardía de los enfermos.

La **morbilidad global** no modificó el pronóstico ($p= 0.5026$), pero sí influyó en los casos con resección del tumor ($p= 0.0187$), obteniéndose una supervivencia, a los diez años, superior en los sujetos que no tuvieron complicaciones (43.5 %) que en los que las presentaron (36.6 %).

Las tasas de **complicaciones médicas o quirúrgicas** no tuvieron influencia pronóstica, en la serie global ($p= 0.9778$ y $p= 0.3591$ respectivamente). En los enfermos resecados las complicaciones médicas no modificaron el pronóstico ($p=$

0.5278). Sin embargo, las complicaciones de tipo quirúrgico si lo hicieron ($p=0.0111$) (43.8 % frente al 34.8 % de los que si las presentaron) (Fig. N° 30).

SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS *.



* Sólo en los casos resecados.

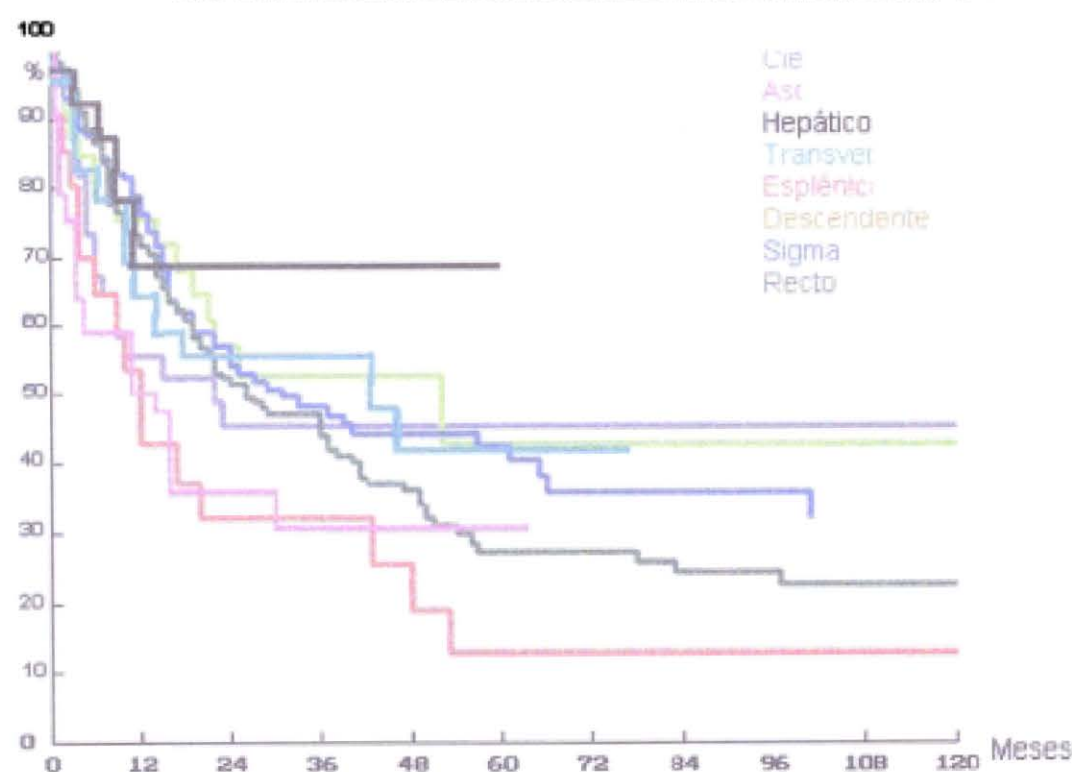
Fig. N° 30.

El **tratamiento coadyuvante** no modificó de forma significativa las curvas de supervivencia ($p=0.8105$). El **tratamiento paliativo** mostró una diferencia estadísticamente significativa; de forma, que los que no lo recibieron tuvieron mayor supervivencia ($p=0.0172$). Dato que perdió la significación cuando se consideraron únicamente los tumores resecados ($p=0.5794$).

2.4. DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS.

Hemos observado diferencias de la supervivencia en función de la **localización tumoral** que no fueron estadísticamente significativas ($p= 0.5537$) (Fig. N° 31). El colon esplénico y el hepático son las zonas con peor (14.1 %) y mejor (67.6 %) resultado respectivamente. Agrupados en colon derecho, izquierdo y recto la supervivencia fue mayor en los derechos (47.4 %). Y considerando únicamente los tumores resecados la sobrevida fue también mejor, 62.7 %, en esta localización ($p= 0.1717$) (Fig. N° 32).

SUPERVIVENCIA SEGÚN LOCALIZACIÓN TUMORAL (II)**.

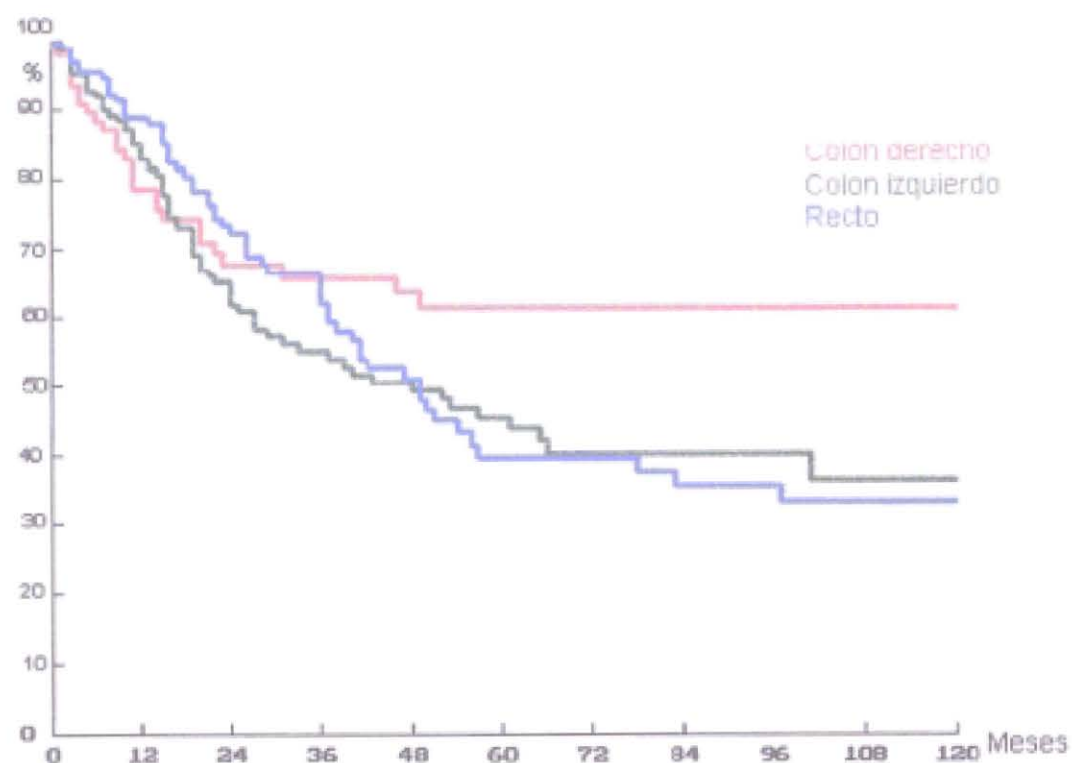


** Datos de toda la serie.

Fig. N° 31

Dentro de los tumores rectales los más distales tuvieron menor supervivencia (11.4 %, a los cinco años y 0 % a los diez años), que los más proximales (22 %, a los diez años) ($p= 0.7278$). En los resecaos los índices de supervivencia para el recto distal fueron también inferiores (19 %, a los cinco años) que los del recto medio (31.4 %), alto (32.6 %) y rectosigma (25.6 %), a los diez años ($p= 0.9300$) (Fig. N° 33).

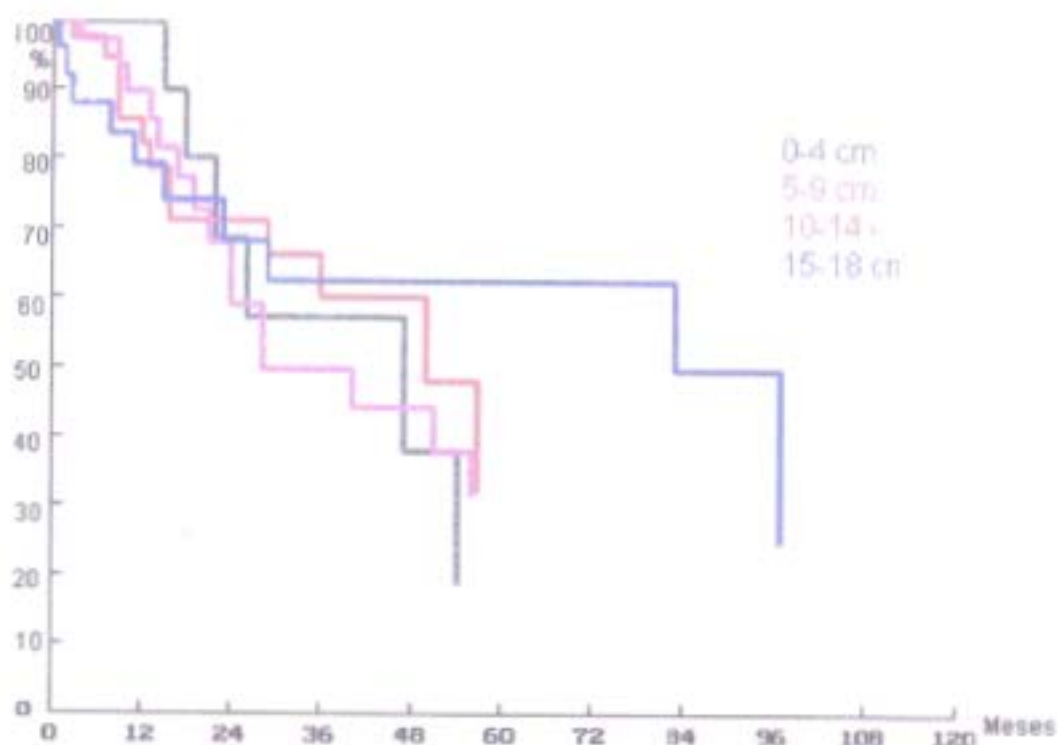
SUPERVIVENCIA SEGÚN LOCALIZACIÓN TUMORAL (II) ***.



*** Sólo en casos resecaos.

Fig. N° 32.

SUPERVIVENCIA SEGÚN LOCALIZACIÓN RECTAL ***



*** En casos resecados.

Fig. N° 33.

El análisis del tamaño tumoral, de acuerdo a los datos cuantitativos, no descubrió diferencias estadísticamente significativas ($p=0.2100$), siendo los tumores con un diámetro superior a 6 cm los que tuvieron la peor supervivencia (31.3 %). El índice de correlación de Pearson, entre el tamaño y la supervivencia, no alcanzó significación estadística ($r=-0.0783$). Por el contrario, la valoración subjetiva del tamaño mostró diferencias significativas ($p=0.0010$), siendo los tumores mayores, los que tuvieron, también, la peor supervivencia (24.3 %).

La forma tumoral no influyó en el pronóstico ($p=0.4358$). Las lesiones ulceradas tuvieron los menores índices de supervivencia (27.6 %).

El grado de diferenciación celular tuvo valor pronóstico de forma significativa ($p= 0.0070$). A los diez años, la supervivencia de los bien diferenciados fue del 51.7 % frente al 47.8 y al 27.9 % (a los siete años) de los moderada y pobremente diferenciados (Fig. N° 34).

SUPERVIVENCIA SEGÚN GRADO DE DIFERENCIACIÓN

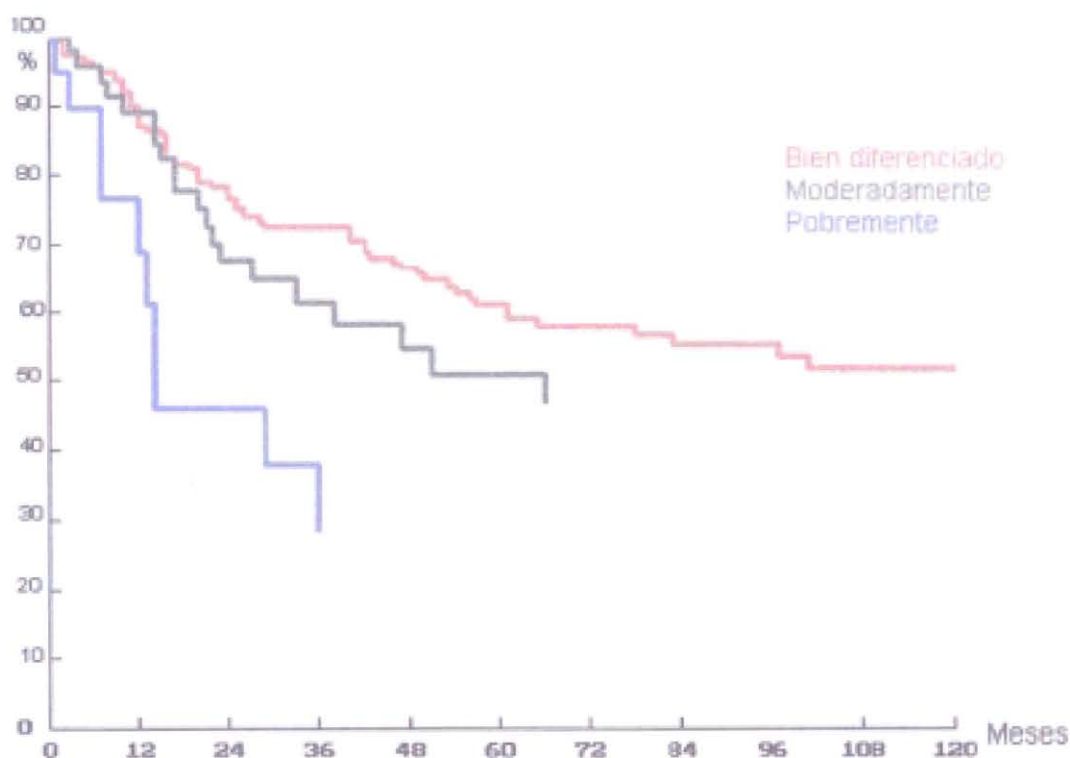


Fig. N° 34.

La presencia de secreción mucoide no modificó el pronóstico de forma estadísticamente significativa ($p= 0.1478$). Las formas mucoides tuvieron menor tasa

de supervivencia tardía, a los diez años, 37.6 %, frente al 40.6 % de los que no las presentaron.

La presencia de infiltración leucocitaria ($p= 0.6190$), de necrosis tumoral ($p= 0.4684$), de invasión venosa intramural ($p= 0.4747$), de infiltración de vasos linfáticos ($p= 0.3843$) y de invasión perineural ($p= 0.4178$) no influyeron en el pronóstico de forma significativa.

El grado de invasión parietal influyó significativamente en el pronóstico tardío ($p= 0$), existiendo una disminución progresiva de la supervivencia a medida que progresa la invasión de la pared intestinal (Fig. N° 35).

SUPERVIVENCIA SEGÚN GRADO DE INVASIÓN PARIETAL

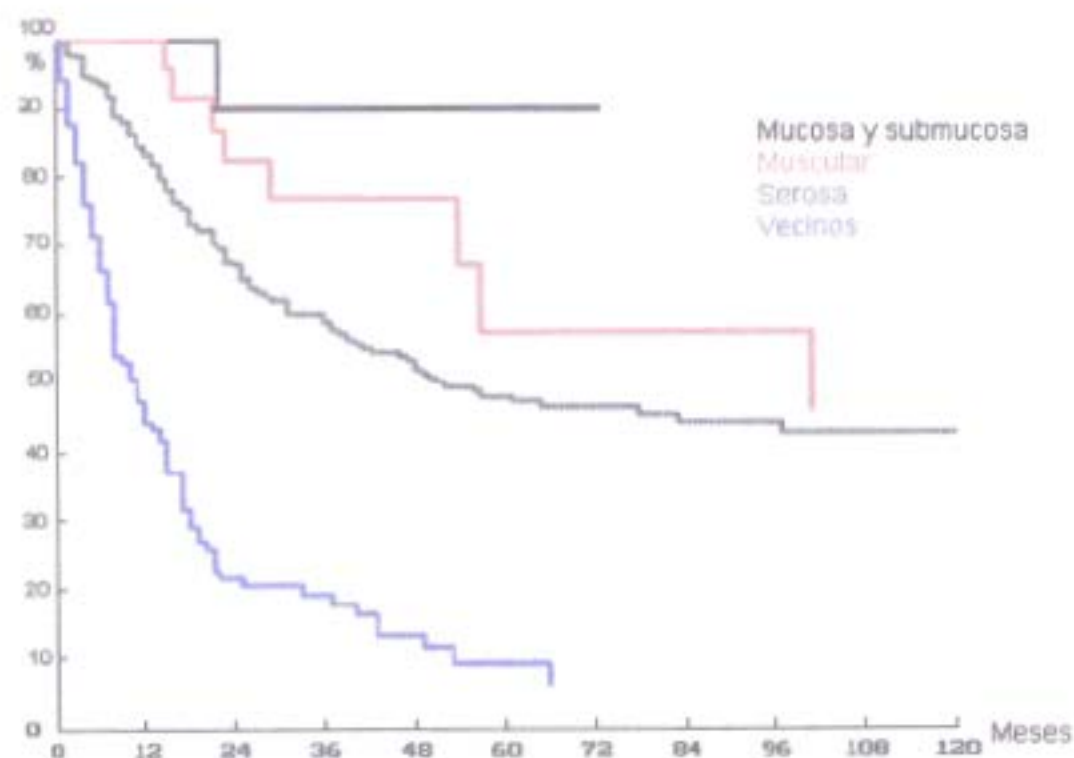


Fig. N° 35.

La invasión ganglionar ejerció una influencia pronóstica con significación estadística ($p=0$). La afectación ganglionar cercana o alejada al tumor también tuvo influencia pronóstica (Fig. N° 36). Hubo una correlación estadísticamente significativa entre el número de ganglios y la supervivencia ($r=-0.2138$). La sobrevida decayó de forma significativa ($p=0$) cuando la cifra de ganglios invadidos fue mayor de tres (Fig. N° 37).

SUPERVIVENCIA SEGÚN GRADO DE INVASIÓN GANGLIONAR

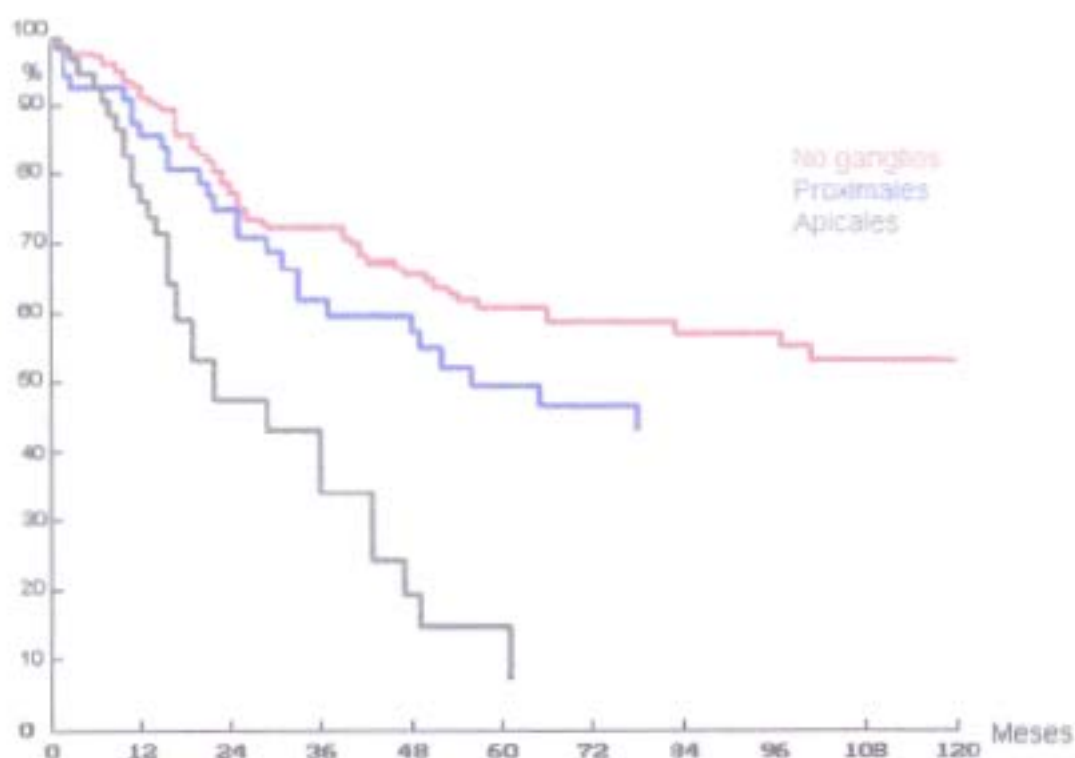


Fig. N° 36.

SUPERVIVENCIA SEGÚN NÚMERO DE GANGLIOS INVADIDOS

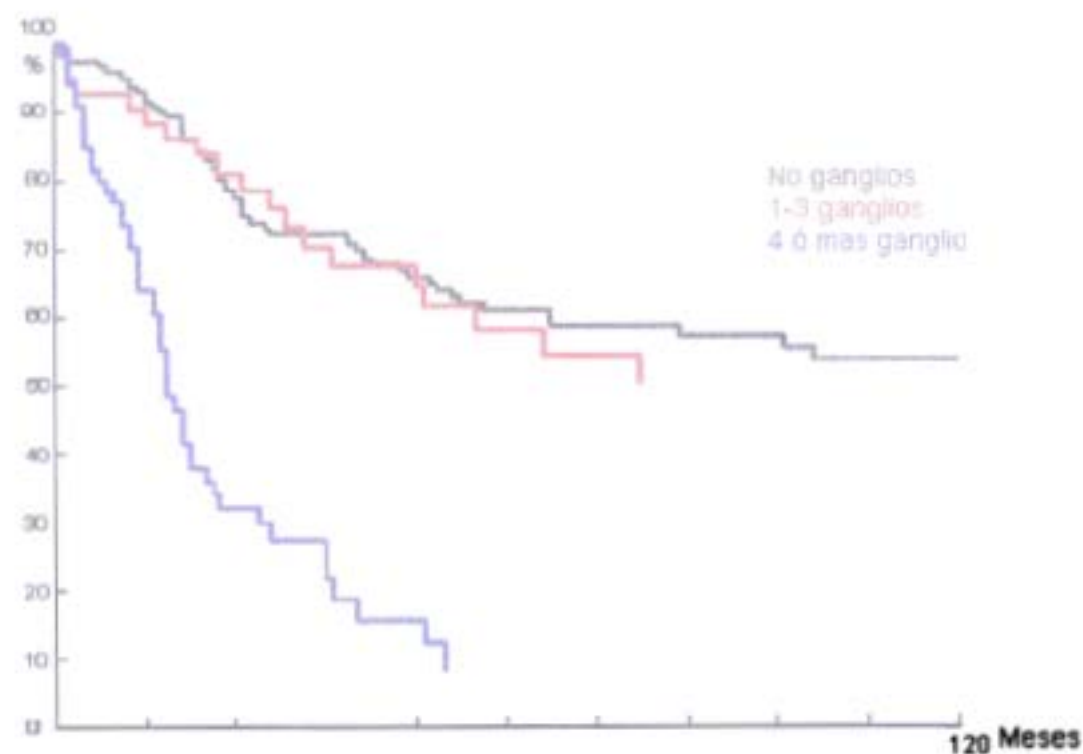


Fig. N° 37.

La presencia de metástasis modificó el pronóstico de forma estadísticamente significativa ($p=0$). Las metástasis únicas tuvieron una supervivencia significativamente mayor ($p=0.0041$) que las múltiples.

Los tres sistemas de **estadaje tumoral** utilizados (Dukes-Turnbull, Astler-Coller-Tumbul y TNM) ejercieron una influencia pronóstica estadísticamente significativa ($p=0$) (Fig. N° 38, 39 y 40 respectivamente).

SUPERVIVENCIA SEGÚN ESTADIO DE DUKES

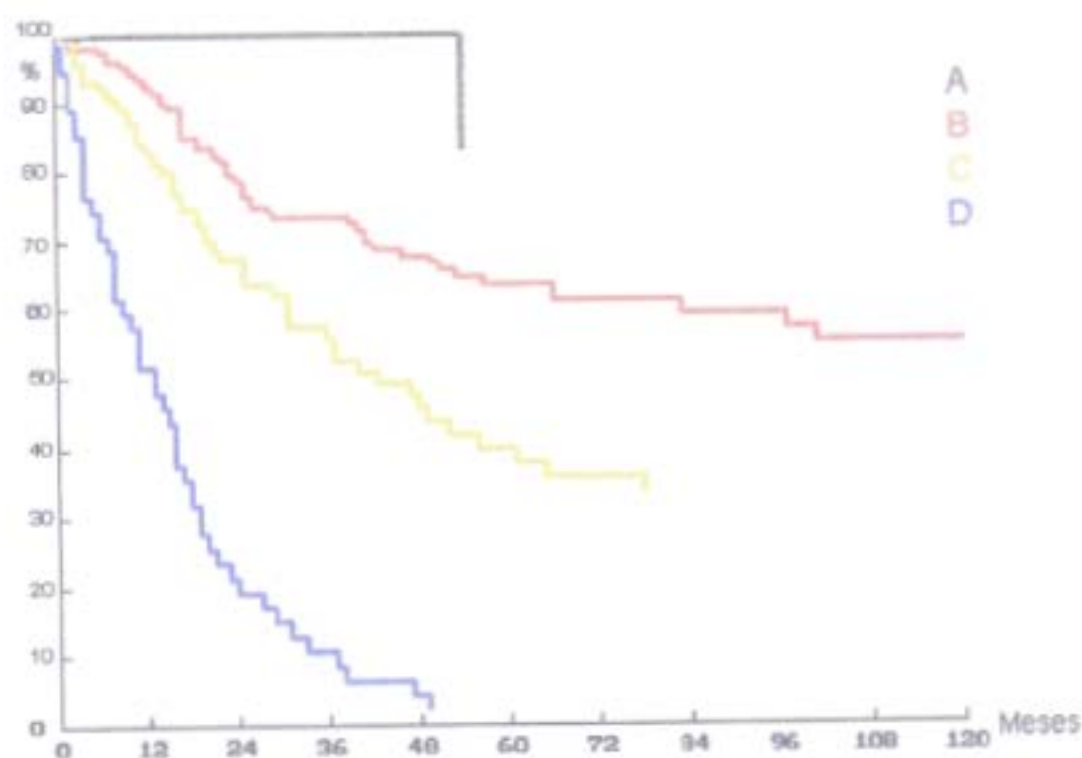
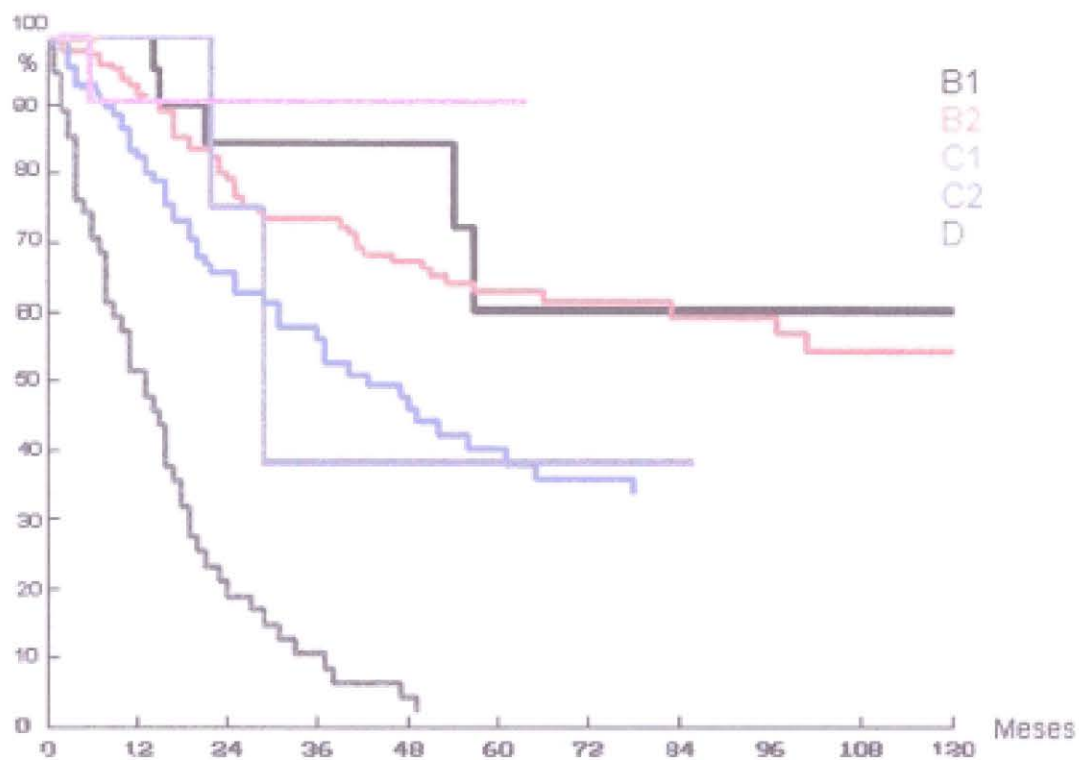
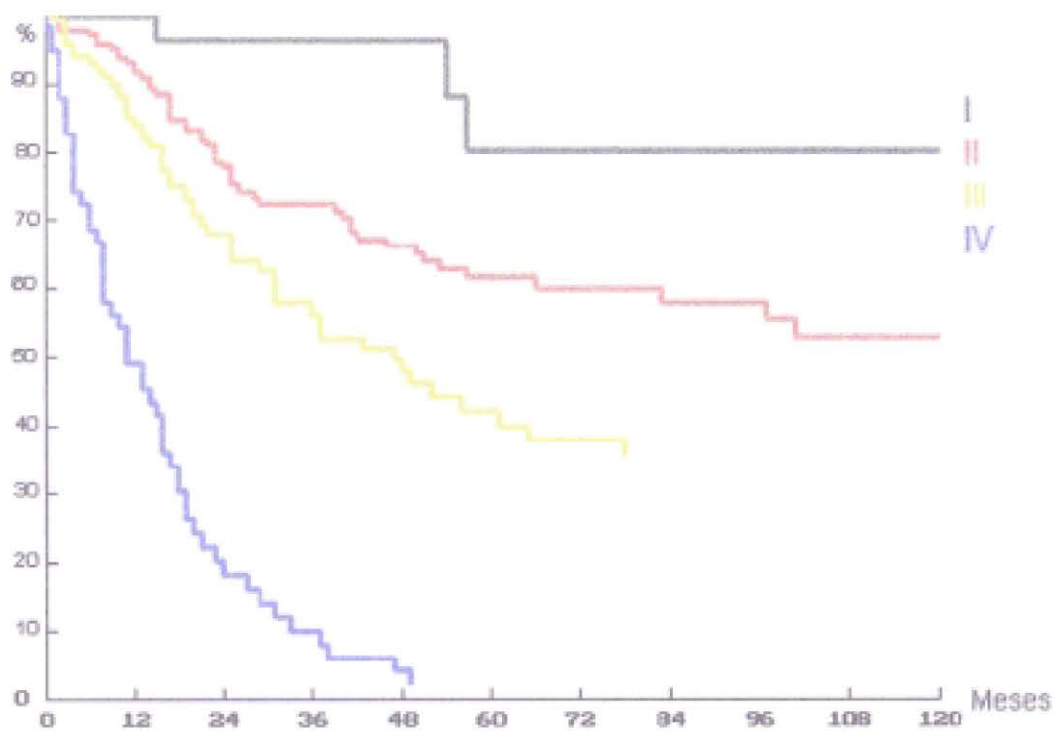


Fig. N° 38.

SUPERVIVENCIA SEGÚN ESTADIO DE ASTLER-COLLER



SUPERVIVENCIA SEGÚN ESTADIO TNM



En resumen las variables con significación pronóstica independiente en el cáncer colorrectal se recogen en la tabla Nº 35.

VARIABLE	SIGNIFICACIÓN $p < 0.05$
Antecedentes personales de cáncer	0.0001
Antecedentes familiares de cáncer	0.0041
Enfermedades asociadas	0.0047
Sangrado rectal	0.0216
Afectación del estado general	0.0001
Pérdida de peso	0.0142
Forma de presentación	0.0137
Tipo complicación: Oclusión/perforación	0.0003
CEA previo $< 6 / > 5$ ng/mL	0.0082
Ca 50 previo $< 25 / > 24$ U/mL	0.0018
CEA postquirúrgico $> 6 / > 5$ ng/mL *	0.0001
Ca 19.9 Postquirúrgico $> 37 / < 36$ U/mL *	0.0001
Resecabilidad	0
Curabilidad *	0
Morbilidad global *	0.0187
Complicaciones quirúrgicas postoperatorias *	0.0111
Tratamiento oncológico paliativo	0.0172
Tamaño tumoral (criterio subjetivo) *	0.0010
Grado de diferenciación *	0.0070
Invasión parietal *	0
Invasión ganglionar *	0
Ganglios $< 3 / > 4$ *	0
Metástasis *	0
Número de metástasis *	0.0041
Dukes *	0
Astler-Coller *	0
TNM *	0
Recurrencias *	0

* Tumores resecaados

Tabla Nº 35.

3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO MULTIVARIANTE.

El estudio multivariante según el modelo de Cox⁵³⁹ permitió seleccionar ocho variables con importancia: la edad, la presencia de hemorragia digestiva, la clínica general, la pérdida de peso, la forma clínica de presentación, la diferenciación tumoral, el grado de invasión parietal y el número de ganglios. En el modelo construido se incluyen 206 pacientes que cumplían todos los criterios de selección. El modelo resultó estable, con una "deviance" estadísticamente significativa ($p=0.0024$). Los datos de cada variable referentes al riesgo relativo, al coeficiente, al error standard y a su significación estadística se reflejan en la tabla N° 36.

VARIABLE	R.R.	E.S.	β	p
EDAD	1.0287	0.0115	0.0283	0.0140
HEMORRAGIA	1.2520	0.2944	0.2247	0.4452
ALTERACIÓN GENERAL	1.2562	0.3582	0.2281	0.5243
PÉRDIDA DE PESO	0.5747	0.3311	-0.5539	0.0943
OCLUSIÓN	1.2939	0.3391	0.2577	0.4473
PERFORACIÓN	2.3020	0.5271	0.8338	0.1137
FISTULIZACIÓN	7.7906	1.1068	2.0529	0.0636
MODERADAMENTE DIFERENCIADO	0.7381	0.4348	-0.3036	0.4849
POBREMENTE DIFERENCIADO	1.9015	0.5017	0.6427	0.2002
INVASIÓN MUSCULAR	1.9338	1.0922	0.6595	0.5460
INVASIÓN SEROSA	2.6843	1.0294	0.9874	0.3374
INVASIÓN VECINOS	4.7316	1.0706	1.5543	0.1466
NÚMERO DE GANGLIOS	1.1612	0.0468	0.1494	0.0014

R.R.= riesgo relativo, E.S.= error standard, β = coeficiente, p= significación.

Tabla N° 36.

La edad ($p=0.0140$) y el número de ganglios ($p=0.0014$) fueron las dos variables con mayor importancia en el modelo multivariante. De ello se deduce que

por cada unidad que aumenta la edad o el número de ganglios, se incrementa el riesgo de muerte un 2.8 % y un 16 %, respectivamente.

Otras variables próximas a la significación estadística en el modelo de Cox, con gran importancia clínica fueron la pérdida de peso y la presencia de tumor ocluido, perforado o fistulizado, situaciones que suponen un incremento de los riesgos, respecto a las formas no complicadas, de 1.3, de 2.3 y 7.8 veces, respectivamente.

Las otras variable tuvieron menor valor estadístico. Sin embargo, los resultados del grado de diferenciación y de invasión parietal fueron llamativos. Así, hay un aumento de los riesgos a medida que progresa la invasión parietal. La afectación muscular, serosa y/o de los órganos vecinos supone un aumento de 1.9, 2.7 y 4.7 veces, respectivamente, sobre el riesgo de los tumores limitados a mucosa y submucosa. Los tumores pobremente diferenciados tienen 1.9 veces más riesgo que los bien diferenciados.

El **Índice Pronóstico (IP)** obtenido del análisis multivariante de Cox se señala en la ecuación:

$$IP = 0.0283 (\text{Edad} - 63.1) + 0.2247 (\text{Hemorragia} *) + 0.2281 (\text{General} *) + 0.5539 (\text{Pérdida de peso} *) + \beta_1 (\text{Forma clínica} *) + \beta_2 (\text{Diferenciación} *) + \beta_3 (\text{Invasión parietal} *) + 0.1494 (\text{Número de ganglios} - 1.22).$$

Donde: * = 0 ó 1 en función de la ausencia o presencia de la variable. $\beta_1 = 0.2577$, coeficiente para los tumores ocluidos; 0.8338 para los perforados y 2.0529 para los fistulizados. $\beta_2 = -0.3036$ coeficiente para los moderadamente diferenciados ó 0.6427 para los pobremente diferenciados. $\beta_3 = 0.6595$ para la invasión hasta la muscular, para la invasión serosa 0.9874 y para la afectación vecina 1.5543.

V. DISCUSIÓN.

El carcinoma colorrectal constituye una patología frecuente cuya importancia está aumentando en los últimos años. Todos los autores, y también en nuestra experiencia, refieren un incremento progresivo de su frecuencia. No están claras las razones de este aumento, pero parecen guardar relación, según la mayoría de los autores, con cambios ambientales y de los hábitos dietéticos, por un lado, y con la mejoría de las técnicas diagnósticas por el otro.

Desde hace años se han señalado cambios importantes en las perspectivas evolutivas y terapéuticas del cáncer colorrectal, con una mejoría significativa en los resultados inmediatos y tardíos. Algunos trabajos han señalado, sin embargo, que los resultados a distancia obtenidos con el tratamiento quirúrgico no han variado en las últimas décadas^{1, 2, 43, 541}, a diferencia de lo que se describe en el cáncer de mama o de estómago. Para ellos, las modificaciones en la supervivencia tardía dependen, fundamentalmente, de la mejoría de los resultados inmediatos; es decir, de la disminución significativa de las tasas de morbilidad y mortalidad postoperatorias. En la experiencia global del Servicio, no recogida en este trabajo, se confirma el descenso de la mortalidad operatoria en las últimas

décadas. Además, nuestros datos, basados en el análisis de 540 pacientes, una vez excluidos los éxitos operatorios, indican que ha existido una mejoría estadísticamente significativa en el pronóstico tardío. De tal forma, que hay diferencias llamativas entre los grupos de pacientes intervenidos entre 1.965-1.975, 1.976-1.985 y después de 1.985. Seguramente este hallazgo depende de la mejora del estado general de los pacientes, del diagnóstico en estadios más tempranos y de mayores índices de resecabilidad y radicalidad. Hermanek ³⁶ ha publicado datos similares.

Se han descrito un gran número de factores, de distinta naturaleza, que podrían influir en el pronóstico final del cáncer colorrectal. Múltiples trabajos han analizado la importancia relativa de cada uno de ellos. Como hemos intentado reseñar en la introducción, los resultados han sido muy dispares y frecuentemente contradictorios, tanto cuando se comparan las publicaciones entre sí, como cuando se analizan los diferentes parámetros en un mismo trabajo.

En los últimos años se han descrito otra serie de factores, generalmente relacionados con la morfometría de la célula tumoral, con su contenido de DNA, así como con anomalías genéticas, que permitirían un enfoque pronóstico más exacto y riguroso. Sin embargo, estos procedimientos no están exentos de inconvenientes. Así, requieren una tecnología sofisticada, no siempre disponible; la interpretación de los hallazgos no es homogénea y, finalmente, sus resultados no son concluyentes ^{462, 512, 517, 540}.

En todo caso el conocimiento de los factores que influyen en el pronóstico, y la forma en qué lo hacen, constituye un objetivo a conseguir. Con ello se lograría, primero, estratificar a los pacientes, facilitando la comparación de los

estudios; segundo, identificar a los sujetos con mayor riesgo; tercero cuantificar el pronóstico y cuarto determinar los pacientes que se beneficiarán de otros gestos terapéuticos quirúrgicos, quimioterápicos y/o radioterápicos más agresivos.

El **análisis descriptivo** de nuestra serie de pacientes portadores de carcinomas colorrectales intervenidos, muestran gran similitud con el de otros trabajos consultados ^{39, 77, 102, 542, 543}.

En cuanto a los antecedentes, los datos más llamativos son: el 16 % de los casos tenían **antecedentes familiares cancerosos** y un 7.6 % tenían otras **neoplasias previas**. El 21 % se acompañaron de **lesiones polipoideas** y un 43 % portaban otros **procesos digestivos asociados**; además, el 24 % manifestaban concomitantemente enfermedades de tipo cardiovascular, respiratorio y/o metabólico. Una alta tasa de pacientes (54 %) tenían una **edad** superior a los 60 años.

Otros datos clínicos de interés son: inicio de **síntomas**, fundamentalmente bajo la forma de dolor (33.7 %), de alteraciones del tránsito (27.4 %) o de rectorragia (24.5 %); un tiempo medio de evolución de los síntomas de 7.62 meses, con una máxima frecuencia de pacientes con menos de seis meses de evolución; una sintomatología de estado en la que predomina el dolor (63.5 %) y las alteraciones del tránsito (62 %), la hemorragia (55.8 %) y la pérdida de peso (43.5 %); un 20.3 % de casos con tumor palpable a la exploración abdominal y un 23.7 % al tacto rectal; y, finalmente, un 23.4 % de los tumores se presentaron de forma complicada: 92 pacientes ocluidos, 23 perforados y 11 fistulizados.

Habitualmente el diagnóstico fue preoperatorio, en base, a estudios radiológicos y endoscópicos. En 67 pacientes, la mayoría correspondiente a formas complicadas, el diagnóstico tuvo lugar durante la intervención quirúrgica.

Un 35 % de los pacientes presentó alguna alteración en los **parámetros analíticos**: anemia (19.3 %), leucocitosis (16.5 %), hipoproteinemia (5 %), elevación de la fosfatasa alcalina (3 %) o de la LDH (5 %). El CEA fue patológico en el 51 % de los casos cuantificados.

El 80.2 % de los tumores fueron resecados, predominando las **resecciones** primarias (91.7 % de los casos), de tipo sectorial (64.9 %) y curativas (85.5 %). Tasas que disminuían sensiblemente en los casos intervenidos de urgencia (76.1 %, 65.1 %, 49.4 % y 82.9 % respectivamente). La mayoría de las resecciones eran colectomías (61.2 %). En el recto, el 62.8 % fueron amputaciones de Miles y el 37.2 % resecciones anteriores.

Sólo un 10.8 % de los pacientes resecados, con fines curativos, recibió tratamiento complementario, quimioterápico, radioterápico o inmunoterápico. La elección de una u otra se realizó de acuerdo a los parámetros previamente indicados y a los criterios del Servicio de Oncología.

Desde el punto de vista **anatomopatológico** los datos globales más característicos han sido: un 100 % de adenocarcinomas, una alta incidencia de tumores localizados en el colon izquierdo (37.6 %) y en el recto (41.1 %); un tamaño tumoral medio de 5.3 +/- 3.1 cm; la frecuencia de tumores moderada o pobremente diferenciados fue del 25.8 %; un 13.9 % de tumores tenían características secretorias mucoides y la tasa de metástasis fue del 22.1%.

De todos los tumores resecados, un 19 % presentaban infiltración de órganos vecinos, el 37.6 % invasión ganglionar y el 12.7 % metástasis a distancia. De acuerdo a la **clasificación de Dukes** el 6.5 % eran grado A, el 48.9 % grado B, el 31.9 % grado C, y el 12.7 % estadio D.

Para valorar los **factores pronósticos** que influyen en la supervivencia del carcinoma colorrectal hemos utilizado análisis estadísticos **univariantes** y **multivariantes**, para detectar, primero, las variables independientes con influencia pronóstica, y conocer después, cómo se relacionan entre sí dichas variables e identificar las de mayor valor pronóstico. Además, hemos realizado estudios de correlación de las variables cuantitativas con el tiempo de supervivencia, según el test de Pearson.

Se han tenido en cuenta factores clínicos, exploratorios, analíticos, terapéuticos e histológicos. Con ello, hemos coincidido con los criterios que han sido definidos en distintos trabajos y en el comité de la American Society of Colon and Rectal Surgeons ^{25, 544} para el estudio pronóstico del cáncer. Otros datos, de los que se espera en el futuro una alta significación pronóstica, como la ploidia tumoral, el contenido y duplicación de DNA o el estudio de los oncogenes no han podido ser valorados en esta serie por carencia de los medios tecnológicos adecuados.

Hemos observado que algunos de los **datos clínicos** extraídos de la anamnesis, tienen significación pronóstica.

Por lo que se refiere al **sexo**, se han señalado índices de supervivencia mayores en las mujeres ^{39, 40, 41, 42, 43, 44, 45}, sugiriéndose una influencia hormonal y gestacional ^{39, 40, 46, 47}. Nuestros hallazgos no confirman este dato, ya que al igual que otros autores ^{28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36}, obtenemos tasas de supervivencia similares en ambos sexos.

La influencia de la **edad** en el carcinoma colorrectal es difícil de concretar, ya que en la literatura se utilizan grupos y criterios de clasificación heterogéneos y arbitrarios. En general, se ha señalado que la edad modifica el pronóstico, en tanto que se acompaña, por un lado, de alteraciones en el estado general de los pacientes ^{51, 67}, de deficiencias nutritivas ⁵⁵, de taras biológicas, como cardiopatías, enfermedades respiratorias o metabólicas ^{50, 52, 53, 67}; y, por otro, de formas tumorales complicadas ^{49, 51, 52, 53, 54}, habitualmente de larga evolución, con frecuentes problemas sépticos y electrolíticos asociados ⁵⁰ y, por último, de tumores en estadios más avanzados ^{53, 55}. Estas razones justifican la mayor mortalidad inmediata ^{49, 50, 51, 52, 57, 58, 59} y los menores índices de supervivencia tardíos ^{34, 44, 49, 53}.

Nuestros datos confirman una relación inversa entre la edad y la supervivencia, de acuerdo a la significación estadística del índice de correlación de Pearson. Sin embargo, no se aprecian diferencias significativas en la supervivencia, entre los grupos de edad, en contra de la opinión de otros autores ^{35, 36, 56, 68, 69, 70} que señalan a la edad como un factor pronóstico independiente.

Varias publicaciones ^{72, 73, 74} señalan a los enfermos con menos de 40 años como los de peor pronóstico, en función de la presencia de lesiones más avanzadas, de mayor incidencia de afectación ganglionar y de metástasis ^{64, 65, 66},

de formas mucoides ^{45, 61, 62} e indiferenciadas ^{45, 49, 60, 61, 62, 63}. En nuestro caso, no se ha confirmado el peor pronóstico de este tipo de pacientes; si bien es cierto que tienen menor tasa de supervivencia y de resecabilidad, como consecuencia de la presencia de lesiones más avanzadas, de la mayor incidencia de invasión ganglionar y de la mayor frecuencia de adenocarcinomas mucoides, moderada y pobremente diferenciados.

Por el contrario, hemos observado, que los enfermos mayores de 70 años tienen una tasa de resecabilidad similar a la de los otros grupos de edad, con mayor proporción de tumores bien diferenciados y en estadio B de Dukes. Datos sin significación estadística, que son semejantes a los publicados en otras series ^{51, 52, 53}.

Por tanto, excluida la mortalidad operatoria, no parece que la edad, considerada aisladamente, constituya un factor pronóstico independiente.

La influencia de los **antecedentes personales o familiares** y de **enfermedades asociadas** en el pronóstico del carcinoma colorrectal ha sido escasamente analizada. Algunos autores ^{34, 78, 79} han señalado que ni los antecedentes cancerosos, familiares o personales, ni las enfermedades asociadas influyen en el pronóstico. En nuestro estudio, sin embargo, hemos observado mejores índices de supervivencia tardía en los pacientes con antecedentes familiares neoplásicos, en los portadores de procesos tumorales previos o con patología asociada. Es difícil justificar estos hallazgos, que han sido estadísticamente significativos, pero podrían estar en relación con una especial sensibilidad a la sintomatología abdominal, con una más rápida consulta médica y, por tanto, con un diagnóstico más precoz. No obstante, el análisis de los tiempos

de evolución de los síntomas en unas y otras situaciones, en nuestra serie, no ha mostrado diferencias; e, incluso, los índices de resecabilidad son menores en los pacientes con antecedentes positivos.

Parecería lógico suponer, que la **duración de la sintomatología** pudiera influir en el pronóstico, al indicar, en su caso, una mayor o menor demora en efectuar el diagnóstico; sin embargo, los datos publicados, no parecen confirmarlo ^{32, 33, 34, 38, 39, 83, 84}. Tampoco, este retraso tendría que asociarse, necesariamente, a un pronóstico menos favorable, pues los enfermos que ignoran sus síntomas, podrían tener lesiones biológicamente menos agresivas y de crecimiento más lento ²⁸². Incluso, se ha publicado que la supervivencia es mayor en los pacientes con un tiempo de evolución clínico menor de 1-3 meses ^{30, 544} y mayor de un año ^{59, 85, 87, 545}. La mayor supervivencia a menor tiempo de evolución se explica por la menor agresividad tumoral ⁵⁴⁵ y por la mayor frecuencia de tumores bien diferenciados ⁸⁷. Nuestro estudio ha mostrado mejores índices de supervivencia en los sujetos asintomáticos, es decir, con tiempo de evolución de la clínica era igual a cero, y en los que oscila entre 6 y 9 meses. Por el contrario, los menores índices de supervivencia se han obtenido en los casos, en los que la evolución era menor de tres meses o superior a un año. Los peores resultados, en los pacientes cuya duración de los síntomas es menor de tres meses, podría explicarse porque corresponden al grupo de enfermos que más frecuentemente tienen complicaciones (31 % frente al 11 % de los de 6-9 meses) y son, por tanto, operados de urgencia. En los de más de un año, los peores resultados se explican porque presentan las lesiones más avanzadas y los menores índices de resecabilidad.

En nuestra serie, el **síntoma inicial** de presentación del tumor no tiene influencia pronóstica, al igual que han señalado otros autores ³⁰. No obstante, hay diferencias de supervivencia llamativas en los pacientes que debutan con rectorragia, con afectación del estado general y/o con dolor abdominal.

En cuanto a las manifestaciones **clínicas**, en nuestro análisis, la presencia de rectorragias, de afectación del estado general y de pérdida de peso son factores que influyen en el pronóstico. Otros autores señalan, sin embargo, un valor pronóstico independiente únicamente para la rectorragia ^{33, 59, 86}. Se ha señalado también que habría una relación directa entre el **número de síntomas** presentados y la supervivencia ^{38, 88}. Probablemente la participación de la sintomatología en el pronóstico sea consecuencia de sus efectos sobre la precocidad o tardanza diagnósticas.

Dentro de los **datos exploratorios**, se ha sugerido que tanto la palpación abdominal del tumor como la presencia de fijación son signos de mal pronóstico ^{59, 83, 114}. Nuestros datos no han mostrado que la palpación tumoral modificase significativamente la supervivencia. Incluso, hemos observado que los pacientes con masas cólicas palpables han tenido una supervivencia mayor. Este dato estaría de acuerdo con la opinión de Sugarbaker ⁸⁸ y de Chapuis ⁵⁹ que consideran que estos tumores palpables serían de crecimiento lento y con poca tendencia a metastatizar. El valor pronóstico de este dato es nulo cuando se conoce el estadiaje del tumor. La fijación tumoral podría ser un factor pronóstico importante en el cáncer rectal ⁸⁸.

La **forma de presentación** de los tumores colorrectales es uno de los factores con mayor influencia pronóstica. La mayoría de los autores ^{32, 33, 43, 59, 74, 90,}

^{93, 94, 95, 96, 97} señalan, y en nuestra serie se confirma, la importancia de este dato. Así, la supervivencia a los diez años pasa del 34.5 % en las formas no complicadas, al 25.3 % en las urgentes. Se justifica este peor pronóstico porque las formas complicadas se acompañan de una mayor mortalidad operatoria ^{30, 89, 90, 91, 92, 93, 94}, dependiente de la mayor edad de los pacientes ^{91, 90, 92, 93, 94}, de la coexistencia de taras biológicas ^{89, 90, 93, 94, 103}, del diagnóstico tardío ¹⁰⁶ y de la necesidad de cirugía urgente ^{91, 92, 93, 94, 107, 108}, frecuentemente en el curso de trastornos hidroiónicos y sépticos ^{103, 105} evolucionados. Este trabajo, en el que se excluyen los éxitos postoperatorios, justifica la influencia de otros factores, no inmediatos, en el pronóstico tardío. Pueden ser la mayor edad de los paciente ^{90, 91, 92, 93, 94}, el diagnóstico tardío ¹⁰⁶, la presencia de lesiones más avanzadas ^{91, 97, 98, 105, 106}, los mayores índices de recurrencia local y sistémica ^{29, 59, 86, 96} y los menores índices de resecabilidad ^{90, 93, 94, 105}. En nuestro caso, las diferencias en la edad y en la tasa de resecabilidad, entre los enfermos complicados y no complicados, fueron estadísticamente significativas ($p = 0.0001$ y $p = 0.0183$ respectivamente). También, el tipo de complicación ha tenido, en nuestro análisis, una importancia pronóstica inequívoca, ya que las diferencias en la supervivencia de los tumores fistulizados, perforados y ocluidos han sido estadísticamente significativas. Dado que excluimos los éxitos operatorios, en nuestro caso, las diferencias son justificables por los diferentes índices de resecabilidad (77.2 % en los ocluidos, 69.6 % en los perforados y 36.4 % en los casos fistulizados) y por los distintos grados de invasión tumoral local. Datos que han sido, también, señalados por otros autores ^{90, 91, 93, 94, 97, 98, 105, 106}. En todo caso, las formas fistulizadas han sido las de peor pronóstico, seguidas de las perforadas y de las ocluidas, al igual que se ha publicado en otros trabajos ^{32, 40, 74, 86, 98}.

La influencia de las alteraciones **analíticas básicas** en el pronóstico es escasa de acuerdo a la literatura consultada ^{32, 59, 121, 122, 123}. No parecen tener utilidad pronóstica, si bien, se ha referido que los reactantes de fase aguda y algunos enzimas hepáticos, como la fosfatasa alcalina, podrían indicar el grado de diseminación tumoral y la presencia de metástasis ^{121, 122, 123}. En nuestra serie, este dato no ha tenido influencia pronóstica.

Se ha considerado de gran utilidad para la valoración del pronóstico la determinación de los **marcadores tumorales en el preoperatorio**, siendo, además, un índice útil en el seguimiento de los pacientes.

Diversos autores han señalado que la presencia de cifras elevadas de CEA (más de 5 ng/mL) suelen asociarse a enfermedad metastásica ^{97, 98, 126, 132, 130, 137, 138, 139}, a tumores con gran invasión local ^{121, 140} o a un mayor índice de recurrencias ^{132, 141, 142, 143, 144, 145}. Nuestros datos no son totalmente concluyentes. Por un lado, observamos un aumento del CEA en presencia de adenopatías positivas y metástasis, aunque sin valor estadísticamente significativo; por otro lado, no hay diferencias en función del grado de invasión parietal; y, finalmente, observamos que hay diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia, entre los pacientes con cifras normales y elevadas. Sin embargo, no hay correlación entre la tasa de CEA previo y el tiempo de supervivencia ($r = -0.0929$).

Respecto a los otros marcadores tumorales analizados en el preoperatorio, no hemos observado influencia pronóstica de la **αfetoproteína**, del **Ca 19.9** y del **Ca 125**, en contra de los hallazgos de Filella ¹²⁵ y Farto ¹²⁴ que señalan una relación estrecha entre las tasas de Ca 19.9, el estadio de Dukes y el grado de diferenciación tumoral. Los datos respecto al **Ca 50** han tenido valor

estadísticamente significativo. Sin embargo, el limitado número de enfermos en los que se han determinado todos estos marcadores impide extraer resultados concluyentes.

La tasa sérica de los **marcadores tumorales postoperatorios** también se ha relacionado con el pronóstico del carcinoma colorrectal con resultados variados, según los distintos autores. La mayor experiencia se tiene con el **CEA**, del que se ha afirmado que su persistencia en niveles elevados indicaría la presencia de tumor residual ^{139, 152, 153, 154}, no excluyéndose esta posibilidad en el caso de que regrese a valores normales ¹⁵². De acuerdo a nuestros resultados, los enfermos con tasas postoperatorias de CEA superiores a 5 ng/mL tienen menor supervivencia respecto a los que tienen cifras dentro de la normalidad; las diferencias son estadísticamente significativas, tanto en la serie completa como en los casos resecados, considerados aisladamente. Algunos autores ^{132, 134} han referido un limitado valor pronóstico del CEA postoperatorio en el caso de enfermos resecados con intención curativa.

Las tasas postquirúrgicas de **Ca 19.9** por encima de los límites normales (37 U/mL) acortan significativamente la supervivencia, en los pacientes en los que se resecó el tumor. Para Filella ¹²⁵, tendría valor pronóstico, siendo útil para predecir la aparición de recidivas. El limitado número de enfermos en los que lo hemos cuantificado no permite extraer conclusiones válidas, al igual que sucede con los otros marcadores valorados. En todo caso, parece que la **αfetoproteína** no tiene valor pronóstico ni en el seguimiento del carcinoma colorrectal.

El carácter **urgente o diferido de la intervención quirúrgica** del cáncer colorrectal ha sido considerada por muchos autores^{32, 33, 43, 59, 74, 90, 93, 94, 95, 96, 97} como un factor pronóstico importante, ya que la cirugía urgente se acompaña de altas tasas de morbilidad y mortalidad inmediata^{30, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 105} y de bajos índices de supervivencia tardía^{32, 33, 43, 59, 74, 90, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 105}.

Es difícil determinar la influencia real del momento, inmediato o tardío, de la intervención en el pronóstico global del carcinoma colorrectal. De hecho, en la mayoría de los trabajos consultados se incluye la mortalidad inmediata en la valoración de los resultados tardíos^{30, 31, 51, 59, 86, 105, 433, 546}. La cirugía urgente de los tumores colorrectales se ve gravada por un alto riesgo operatorio, en función de la edad de los pacientes^{90, 91, 92, 93, 94}, de la presencia de enfermedades asociadas^{89, 90, 93, 94, 103}, del diagnóstico tardío¹⁰⁶ y de las lesiones más avanzadas que presentan^{90, 91, 92, 93, 94}. Nuestros datos, en los que excluimos los éxitos operatorios, han demostrado que, si bien, la supervivencia tardía es mayor en los intervenidos de forma electiva, las diferencias no alcanzan significación estadística. Ello indica, que las diferencias señaladas en la literatura son, en su mayor parte dependientes de la morbi-mortalidad operatoria^{92, 105} y en menor grado, de diferencias en el comportamiento tumoral⁹⁷ y en la tasa de complicaciones postquirúrgicas^{109, 110}. Así, en nuestra serie, comprobamos que no hay diferencias ni en el grado de Dukes, ni en la tasa de resecabilidad o curabilidad entre ambos grupos. Otros autores han señalado, también, que el grado de Dukes y la invasión parietal en los tumores ocluidos son similares a los del carcinoma colorrectal en general^{95, 96, 97}. Tampoco encuentran diferencias, estadísticamente significativas, en la supervivencia tardía³⁰.

La **resección tumoral** es el factor quirúrgico de mayor importancia pronóstica. Sólo con la resección del tumor es posible obtener cifras significativas de supervivencia, aun cuando se realice con carácter paliativo. En nuestra serie, la colostomía ha obtenido las mayores tasas de sobrevida dentro de las técnicas no resectoras. La supervivencia, con estas, ha oscilado entre los 6 y los 30 meses. Límites que son superiores a los descritos en la literatura ³⁹. Es perfectamente justificable el intento de resección tumoral, en todos los tumores colorrectales, incluso con **finalidad paliativa**, ya que se consigue, en nuestra serie, un 3.8 % de sobrevida a los cinco años.

Se han descrito resultados dispares en lo que se refiere a la supervivencia de los pacientes tratados mediante colectomía o resección rectal; e, incluso, especialmente, se han señalado diferencias, entre la resección anterior del recto y la amputación abdominoperineal de Miles. Mientras que algunas series publican resultados semejantes entre unas y otras técnicas ^{240, 231, 285}, otros señalan mejores resultados con la resección anterior ^{74, 250, 252}. En nuestro estudio, los resultados no han mostrado diferencias significativas entre la resección cólica y la rectal. Aunque, ha sido evidente que las colectomías derechas tenían índices de supervivencia más altos que las izquierdas; y estas a su vez, mayores que las resecciones rectales; y en este último grupo, las amputaciones alcanzan los mejores resultados. Aun cuando estas diferencias pueden estar en relación con la técnica operatoria empleada, como la amplitud de la extirpación del mesorrecto ²⁴² y los márgenes de la resección ^{217, 218, 219, 220, 221, 228}; es posible que dependan, en parte, del distinto comportamiento del tumor en función de las distintas

localizaciones, como han señalado algunos autores^{28, 38, 40, 44, 83, 88, 147, 150, 218, 425, 426, 427, 494, 547}.

Parece lógico suponer que el nivel de la ligadura vascular, la magnitud de la linfadenectomía y la longitud del segmento resecado tendrían influencia en la supervivencia del carcinoma colorrectal. Sin embargo, diversos trabajos han señalado que ninguno de estos datos influye en ella^{233, 234, 235, 247, 248, 289}. Nuestros datos han llegado a resultados semejantes, a los cinco años de la resección; sin embargo, la diferencia es más importante, aunque no significativa, a los diez años. Es claro que una **resección segmentaria** puede ser tan correcta oncológicamente como una **resección sectorial**, si se extirpa con ella el tumor y sus posibles vías de diseminación. Una desventaja adicional de la resección más económica sería que no permite, en algunos casos, un correcto estadiaje tumoral. En nuestro trabajo hemos relacionado la supervivencia de ambos tipos de resección en los tumores con invasión ganglionar, no obteniéndose diferencias significativas.

Las **resecciones ampliadas**, con extirpación en bloque de los órganos vecinos, tampoco, han mostrado diferencias de sobrevida, estadísticamente significativas, respecto a las cirugías sobre tumores mas localizados. La resección en bloque se considera clásicamente como de importancia pronóstica^{206, 207, 208, 209, 211, 221, 243, 290, 291}. Hay que tener en cuenta que gran parte de las adherencias del tumor a las estructuras vecinas son de tipo inflamatorio^{48, 113, 293, 294, 295}.

No hemos observado correlación estadísticamente significativa entre la distancia a los **bordes de resección** y la supervivencia; sin embargo, se aprecia que la sobrevida, a los diez años, es mejor en los casos en los que la distancia fue mayor de 2 cm (61.9 %), que en los que fue inferior (47.0 %). Tradicionalmente, se

consideraron suficientes unos márgenes de resección de 5-7 cm^{206, 207, 208, 209, 211, 228, 251}. Hoy día, se admiten como válidos márgenes libres de enfermedad, de 2-3 cm^{36, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 227, 228, 229, 230, 231, 287}. Márgenes fácilmente alcanzables en cualquier lugar del colon, pero que pueden ser difíciles de conseguir en las resecciones rectales con intención de conservar el mecanismo esfinteriano. Últimamente se ha dado, en este tipo de cirugía, mayor importancia a la obtención de unos márgenes laterales amplios, con el fin de reducir la tasa de recurrencias locales²²⁴.

La elección del **momento de resecar el tumor** ha sido clásicamente un punto de controversia de la cirugía colorrectal, especialmente en la formas complicadas. Si bien en un primer momento se dio prioridad a la **resección en etapas**, ante el deficiente estado general de los pacientes y la falta de preparación intestinal, hoy, se considera de elección la práctica de una **resección inmediata**^{94, 95, 103, 106, 215, 242, 244, 245, 296, 297, 298, 299}. Con ello se lograría la extirpación tumoral inicial, reducir el tiempo y el gasto hospitalario y, además, mejorar la supervivencia tardía. Este mejor pronóstico se justificaría porque la resección primaria tiene lugar sobre tumores menos avanzados^{92, 104, 106, 215, 297, 300, 301, 302}. Por el contrario, el incremento de la sobrevida con la resección inmediata, no ha sido confirmado en otras series^{94, 109, 215, 298, 299} y, además, dicho gesto podría acompañarse de mayores riesgos en la cirugía urgente. En nuestra serie no hemos comprobado diferencias significativas entre la resección inmediata y la diferida, ni en el estadio tumoral; tampoco la **cirugía en un tiempo** prolongó la sobrevida de forma significativa. Sin embargo, la tasa real de supervivencia es superior cuando la

cirugía es inmediata y en un único tiempo. El limitado número de pacientes resecados de forma secundaria podría justificar estos hallazgos.

En este estudio hemos objetivado pequeñas diferencias en la supervivencia tardía a favor de las **suturas mecánicas** frente a las **manuales**, diferencias que se reducen a largo plazo. Los datos son más llamativos si se consideran aisladamente las suturas rectales. No obstante, en ningún momento las diferencias son estadísticamente significativas. Se ha publicado en algunos trabajos que las suturas circulares, además de sus ventajas, facilidad, rapidez y seguridad, se acompañarían de una mayor tasa de recurrencias locales, especialmente en el recto ^{310, 311, 312, 313, 314}. Nuestros datos no confirman este hecho, al igual que otros autores ^{36, 96, 227, 244, 285, 287, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 315, 316}.

El empleo de **transfusiones** en el cáncer colorrectal es un tema controvertido. Se ha señalado un peor pronóstico inmediato y tardío en los enfermos transfundidos ^{328, 329, 330, 332, 333, 335, 336, 337, 338}, por su efecto inmunodepresor ^{48, 330, 332, 338, 337}. Asimismo, se ha indicado la importancia del momento, (pre-, per- o postoperatoria) ³² y la cantidad que se administra ^{330, 337}. No obstante, los criterios de aplicación de la transfusión son heterogéneos. Nuestros hallazgos no han confirmado el valor de la transfusión sanguínea en el pronóstico tardío del carcinoma colorrectal, al igual que otros autores ³⁴⁴. De tal manera, que la supervivencia es similar con o sin transfusión, ni hay correlación entre la cantidad de sangre administrada y la supervivencia.

El efecto negativo de las transfusiones, no observado en nuestros pacientes, podría explicarse por el mal estado general de los enfermos y por la presencia de lesiones más avanzadas ^{345, 346}. En nuestro caso, no hemos

observado mayores índices de transfusiones entre los casos de presentación complicada y no complicada; ni entre las resecciones paliativas o las curativas, o en la cirugía ampliada o limitada a la región tumoral, ni en función de la magnitud de la resección. Hemos de admitir, sin embargo, dos hechos: primero que la valoración de la transfusión se realizó sobre los últimos 106 pacientes, desconociéndose datos de los enfermos previos; y segundo, qué muchas veces la indicación de transfusión perioperatoria es hecha por el anestesiólogo en base a criterios hemodinámicos y analíticos no siempre claros.

La **experiencia del cirujano** ha sido un dato valorado por algunos autores, que han observado mejores resultados en los enfermos operados por el personal con mayor experiencia ⁹⁶. Nuestros datos no muestran diferencias de acuerdo a este criterio. No obstante, hay que considerar que los resultados pueden verse influidos por las distintas características de los pacientes y por el tipo de tumor, más que por la eficacia de uno u otro equipo quirúrgico. Es evidente que, en general, los pacientes con tumores más avanzados, en los que se suele proyectar una cirugía paliativa, son intervenidos por el personal con menor experiencia. Además, los equipos de urgencia que tratan tumores complicados, mas graves, están constituidos, predominantemente, por este tipo de cirujanos. Todos estos datos han intentado ser tenidos en cuenta, en nuestro estudio, de tal forma que se han valorado únicamente sobre los enfermos resecados.

Hay pocos datos que relacionen la supervivencia con la tasa de **morbilidad postoperatoria** y, además, son contradictorios ^{289, 348}. Nuestra serie demuestra que globalmente, la presencia de complicaciones postoperatorias de cualquier tipo no modificó el pronóstico. Sin embargo, si lo hacen las complicaciones de índole

quirúrgica. Dado que en este trabajo excluimos los éxitos postoperatorios, ello sugiere que la morbilidad postquirúrgica podría ser un factor importante, como ha comprobado Cohen ²⁸⁹, ya que reflejan un determinado estado inmunitario. De tal forma, que los pacientes inmunodeprimidos tendrían, primero, mayor tasa de complicaciones inmediatas y posteriormente, peores resultados tardíos. No tenemos datos concretos que confirmen este hecho.

Hay controversia sobre la utilidad del **tratamiento coadyuvante** y paliativo en los tumores colorrectales. Se ha señalado, en general, que el tratamiento coadyuvante mejora la supervivencia ^{349, 350, 351, 354, 367, 369, 370, 371, 372, 385, 418} y reduce la tasa de recurrencias ^{349, 350, 351, 354, 375, 380, 381}, al conseguir el mejor control local y sistémico de la enfermedad. Sin embargo, estos datos no se confirman en algunas series ^{156, 352, 373, 381, 382}. Nuestros datos muestran una supervivencia ligeramente mayor en los sujetos no tratados, que no alcanza significación estadística ni en la serie global ni en los tumores de recto.

La eficacia del **tratamiento paliativo** ha mostrado, en nuestra serie, un comportamiento contradictorio, ya que hemos observado menores índices de supervivencia en los casos tratados. Otros autores publicado que la quimioterapia obtienen resultados escasos y temporales ^{350, 352, 367, 379} y la radioterapia mejora el dolor pelviano ^{6, 396, 408, 409, 410, 411, 412} y, en algunos casos la supervivencia ^{372, 413, 414, 415, 414}. El número limitado de pacientes de nuestro estudio que recibieron tratamiento paliativo, podría justificar la disparidad de nuestros resultados.

Dentro de los **factores anatomopatológicos macroscópicos**, uno de los más frecuentemente considerados es la **localización tumoral**. Los datos referidos

en la literatura son contradictorios. Frente a series en las que se indica un peor pronóstico en los tumores rectales^{40, 44, 97}, se publican mayores supervivencias en los del colon derecho^{28, 88, 147, 425} o izquierdo^{86, 97}. Incluso se ha sugerido que no habría diferencias entre una y otra localización^{29, 34, 38, 43, 59, 289, 425}. Generalmente, se consideran como los tumores de peor pronóstico a los localizados en el ángulo esplénico¹⁴⁷ y en la zona distal del recto^{36, 37, 83, 150, 218, 425, 426, 427, 548}. En nuestro estudio hemos encontrado diferencias de supervivencia entre las distintas localizaciones del carcinoma colorrectal, consideradas individualmente. Las tasas de supervivencia oscilan entre el 14.1 % a los diez años, en las lesiones de ángulo esplénico, y el 67.6 % de las del ángulo hepático. En el resto de las ubicaciones, la supervivencia osciló entre el 23 y el 48 %. Las diferencias no son, sin embargo, estadísticamente significativas. Cuando se analiza la situación de los tumores agrupados en colon derecho, izquierdo y recto, la máxima supervivencia se alcanza en el colon derecho (47.4 %) frente al 31.4 % y el 23.4 % del colon izquierdo y del recto, respectivamente. Finalmente, en los tumores del recto la supervivencia se relaciona con la distancia del tumor a la línea pectínea^{36, 37, 83, 150, 218, 225, 425, 426, 427}. Hemos observado, que es menor en los casos en los que el tumor estaba en los cuatro últimos centímetros; no existiendo diferencias entre el recto medio, el superior y el rectosigma. En todo caso estas diferencias no son estadísticamente significativas.

No está claro porqué hay diferencias pronósticas de acuerdo a la ubicación tumoral, pero lógicamente podrían guardar relación con un diferente comportamiento tumoral, con las diferentes vías de progresión, con las distintas formas de presentación y con las dispares opciones terapéuticas.

Los peores resultados obtenidos en los cánceres de colon esplénico, por algunos autores ^{90, 95, 147} y en esta serie, se explican por el rico drenaje linfático y sanguíneo hacia la vena cólica izquierda, media y bazo ¹⁴⁷; y la de los tumores rectales, por el contacto con las paredes pelvianas, por la ausencia de serosa a este nivel y por su abundante red linfática ^{32, 96, 218, 426,}

La probabilidad de que las diferencias entre una y otra localización sea debida a distintos comportamientos tumorales o a la técnica quirúrgica no se confirman en nuestra serie, ya que las tasas de resecabilidad, curabilidad y estadio de Dukes eran semejantes en las tres localizaciones estudiadas. La mayor incidencia de complicaciones en el colon izquierdo podría ser el dato que justificaría las diferencias de supervivencia en esta localización, ya que la cirugía urgente se acompaña de mayores índices de mortalidad operatoria. Nuestros datos muestran un mayor número de formas complicadas y de morbilidad postoperatoria en el colon izquierdo; sin embargo, excluye la influencia de la mortalidad postoperatoria. La magnitud de la resección no parece ser, tampoco, un factor importante, pues, aunque en el colon izquierdo predominaron las resecciones segmentarias, no hubo diferencias significativas de supervivencia entre una y otra técnica. Por otro lado, cuando analizamos la influencia de la localización tumoral en el grupo de pacientes resecados, los resultados siguen siendo similares, aunque cuantitativamente distintos.

El **tamaño tumoral** no influye en el pronóstico del carcinoma colorrectal, como se deduce de nuestro trabajo y de lo descrito por otros autores ^{30, 32, 34, 35, 36, 37, 43, 59, 99, 428, 429, 430, 431}. Hay múltiples descripciones a la hora de estratificar y analizar la influencia pronóstica de la medida tumoral, lo que provoca dificultades a la hora

de comparar los resultados y de extraer consecuencias válidas. En general se considera que las lesiones de mayor tamaño tendrían la menor supervivencia^{33, 44, 289}; sin embargo, nuestros datos cuantitativos no reflejaron diferencias pronósticas tardías. Hemos observado, no obstante, que existen diferencias estadísticas cuando el tamaño tumoral se valora con un criterio subjetivo, de acuerdo a la impresión del cirujano durante la intervención quirúrgica. Consideramos relativa la importancia a este aspecto ya que la valoración del tamaño puede variar de un cirujano a otro. Podría tener importancia, sin embargo, bajo dos aspectos. Por un lado, la medida preoperatoria quizá tenga más valor que la histológica, al eliminar el efecto de retracción de la pieza provocado durante la fijación; y por otro lado, porque la impresión del cirujano ha podido influir en la elección de una cirugía paliativa o resectora.

La **forma tumoral** parece tener valor pronóstico tardío, ya que se relaciona con distintos grados de invasión parietal y ganglionar. Por ello, las formas vegetantes tienen, significativamente, mejores resultados^{33, 36, 88, 429, 433, 434, 435, 436}. No hemos encontrado, al igual que otros autores^{44, 99} diferencias significativas en la sobrevida; sin embargo, las lesiones ulceradas presentaron la menor supervivencia y, simultáneamente, un mayor grado de invasión ganglionar y de metástasis. Es difícil valorar con objetividad este parámetro, ya que no siempre la lesión es descrita de modo uniforme por los endoscopistas o anatomopatólogos. Por otro lado, una alta proporción de casos, en nuestra serie el 31.7 %, tuvieron características morfológicas mixtas.

El grado de **diferenciación celular** es uno de los factores pronósticos clásicamente más valorados en el cáncer colorrectal, a pesar de que su empleo

está sujeto a diferencias metodológicas importantes. Las grandes variaciones de los resultados descritas, se justifican por las diferencias estructurales existentes entre zonas tumorales contiguas, por la subjetividad del observador y por su limitado poder de discriminación. Pese a algunas opiniones discrepantes ^{30, 34, 37, 289, 433} la mayoría de los autores ^{32, 33, 36, 40, 43, 44, 59, 158, 435, 462, 463}, así como nuestros resultados, demuestran que es un factor con valor pronóstico, de tal forma que la supervivencia disminuye a medida que progresa el grado de indiferenciación.

Los peores resultados de las formas desdiferenciadas parecen depender, por un lado, de variaciones en el comportamiento tumoral, que no hemos observado en esta serie y, por otro, por la mayor invasión locorregional. Así hemos comprobado que hay una relación, estadísticamente significativa, entre el grado de diferenciación celular, la invasión parietal y ganglionar y la presencia de metástasis a distancia ^{88, 232}.

La presencia de características de tipo **mucoide** en el carcinoma colorrectal no ha tenido, en nuestro trabajo, influencia pronóstica, al igual que en otras series ^{34, 40, 44, 289, 433, 434, 435}. Se ha relacionado, no obstante, con un mal pronóstico, dependiente de su presentación preferencial en pacientes jóvenes ³¹ y de una mayor probabilidad de recidivas ³¹. En nuestro estudio hemos comprobado que la proporción de formas mucoides es mayor en los enfermos menores de 40 años; sin embargo, ello no supuso un descenso significativo de la supervivencia.

Otros datos microscópicos tumorales como la **infiltración linfoplasmocitaria** ^{433, 434, 435, 466, 467}, la **invasión de los vasos linfáticos** ^{32, 33, 36, 37, 232}, la **invasión venosa** ^{150, 473, 475, 479, 476, 480, 481}, la **invasión perineural** ^{37, 150, 475, 476, 479}, y la **fibrosis peritumoral** ^{34, 435} se han considerado como de valor pronóstico

independiente. En este trabajo no hemos encontrado diferencias significativas en la supervivencia, de acuerdo a su presencia o a su ausencia. Es lógico que este hallazgo no sea de importancia en este estudio, dadas sus características metodológicas. Los datos histopatológicos valorados han sido los referidos explícitamente por el anatomopatólogo. Por otro lado, es evidente que la presencia de estos hallazgos histológicos en el tumor, no es homogénea ni difusa. No podemos asegurar que un estudio más detallado de las piezas operatorias hubiera modificado los resultados, especialmente en los casos más antiguos.

Uno de los factores considerados de mayor valor pronóstico en la literatura y, en nuestra experiencia, es el **grado de invasión tumoral**. En este trabajo hemos comprobado que el grado de invasión parietal, ganglionar y la presencia de metástasis y, en consecuencia, el estadiaje son datos con significación pronóstica independiente en el carcinoma colorrectal.

La **invasión parietal** influye significativamente en el pronóstico. La supervivencia tardía se modifica inequívocamente en función de la capa intestinal invadida. Así, pasa del 90.4 % a los diez años, en los tumores que sólo afectan a la mucosa y submucosa, al 45 % en los que llegan a la muscular propia sin sobrepasarla, al 43 % en los casos en los que está invadida la serosa y al 6.7 % cuando hay infiltración tumoral de estructuras y de órganos vecinos. Se han recogido en la literatura gran variedad de cifras, que se diferencian de las nuestras, fundamentalmente, en que refieren mayor supervivencia en los casos de invasión muscular limitada e inferior cuando la invasión llega a la grasa^{31, 36, 44}. Es posible que las diferencias puedan explicarse porque en nuestra serie hemos incluido conjuntamente la invasión de la capa serosa y de la grasa parietal.

La **invasión vecina** comporta un descenso significativo de la supervivencia, en ésta y otras series publicadas ^{39, 500, 501}, que favorece la aparición de recurrencias tardías ^{59, 99, 293}. Datos no corroborados por otros autores ^{35, 37}. Aparte de la influencia directa de la invasión local en la supervivencia, es posible que el descenso de ésta sea debido a la mayor incidencia de invasión ganglionar ⁹⁹ y de metástasis ²¹⁴ que caracteriza a las lesiones localmente más avanzadas. Así, hemos observado que existe una relación estrecha entre el crecimiento tumoral local y la presencia de ganglios positivos. Se produce, primero, mayor número de ganglios invadidos; segundo una invasión ganglionar apical más frecuente y, tercero mayor tasa de metástasis a distancia.

La **invasión ganglionar** es otro dato de indudable valor pronóstico individual, como se deduce de nuestro estudio y del de otros ^{30, 32, 39, 44, 99, 293, 425, 430}. Así, la supervivencia a los diez años, pasa, en nuestro caso, del 53.7 % en ausencia de ganglios al 26.1 % en los casos en que estaban invadidos. Tendencia semejante, aunque cuantitativamente distinta, a los descritos en otras series ^{39, 83, 99, 289, 425, 499}. El mal pronóstico de la invasión ganglionar se relaciona con tres hechos: el número de ganglios invadidos, su localización y por último, la presencia de metástasis.

El **número de ganglios** influye significativamente en la supervivencia, de tal forma que hay una correlación directa y negativa entre uno y otra, de tal modo que, como han confirmado otros trabajos ^{36, 83, 289, 505}, a mayor número de ganglios afectados hay menor supervivencia. No hay un criterio definido a partir de qué número de ganglios positivos el efecto pronóstico tiene valor estadísticamente significativo. La mayoría de los autores consideran que la cifra con influencia

pronóstica se encuentra entre tres y cuatro ganglios^{31, 36, 44, 83, 232, 433, 434, 435, 506}. Para Camuñas³¹ no habría diferencias pronósticas cuando el número de ganglios presentes fue mayor o menor de cuatro. En nuestro trabajo, las curvas de supervivencia son significativamente diferentes en los sujetos que tienen cuatro o más ganglios positivos. Es importante resaltar que el número de ganglios invadidos puede relacionarse con el número total de ganglios extirpados y, éstos a su vez, con la técnica quirúrgica empleada y con la manipulación cuidadosa de la pieza por el anatomopatólogo. La presencia de **ganglios apicales**, próximos a la ligadura vascular es otro dato de indiscutible mal pronóstico, tanto en nuestra serie como en la de otros^{35, 44, 232, 289, 499, 505, 506}. Parece lógico este hallazgo, ya que la presencia de ganglios invadidos cerca de la ligadura vascular presupone la posible existencia de otros más proximales a la ligadura, que no serían extirpados. No obstante, varios autores^{433, 434, 435} han publicado que la presencia de nódulos apicales no tiene influencia pronóstica.

Finalmente, los malos resultados tardíos de los tumores con invasión ganglionar podría estar en relación con la mayor incidencia de **metástasis** a distancia asociada. Su presencia es un dato de pronóstico ominoso, aun cuando sea posible extirparlas⁴⁰. En nuestro análisis, hay un incremento progresivo en la tasa de metástasis en función del número de ganglios invadidos y de su localización. Así, hemos observado un 42.4 % de ellas en los pacientes portadores de ganglios apicales positivos y sólo un 12.1 % en los casos que presentaban únicamente de uno a tres ganglios positivos.

El indudable valor pronóstico del crecimiento tumoral local, de la invasión ganglionar y de la presencia de metástasis justifica que el **estadiaje tumoral** sea

en ésta y en múltiples series^{30, 32, 34, 39, 43, 59, 74, 83, 253, 289, 433, 434, 491, 492, 493, 494, 495} otro dato de máximo valor pronóstico. Todos los sistemas de estadiaje propuestos recogen la evidencia de que a mayor evolución tumoral peor es la supervivencia. Es indudable que existen diferencias cualitativas y cuantitativas entre las distintas clasificaciones descritas a partir de la primera propuesta por **Lockart-Mummery**⁴⁸² en 1.926. Todas ellas estratifican a los tumores de acuerdo a sus características anatomopatológicas y todas influyen en el pronóstico.

La clasificación de **Dukes**⁴⁸³ de 1.932 modificada por **Turnbull**^{216, 484} en 1.967 es la más ampliamente difundida. Su limitación fundamental estriba en que no discrimina si la invasión muscular es completa o no, ni recoge la magnitud de la afectación ganglionar. Por esta razón otras clasificaciones incluyen los grados B1 y B2 para definir el nivel de la afectación muscular y los grados C1 y C2 bien para contemplar la existencia de ganglios regionales o apicales (**Gabriel , Dukes y Bussey**⁴⁸⁷ en 1.935) o bien para señalar la presencia de ganglios positivos junto a invasión incompleta o completa de la capa muscular (**Astler y Coller**⁴⁸⁶ en 1.954). La modificación de Astler-Coller no tiene, en nuestra serie, interés práctico ni pronóstico, ya que muy pocos pacientes tuvieron invasión ganglionar en ausencia de afectación completa de la capa muscular y la clasificación **TNM**^{488, 489} que refleja, en éste y en otros trabajos, un importante interés pronóstico, no es más que una variación actual de la clasificación de Dukes modificada por Turnbull.

El **análisis multivariante** de los factores con influencia pronóstica significativa, individual ha confirmado la importancia real de alguno de ellos y, de la misma manera, ha limitado o anulado el valor de otros.

A la vista de nuestros hallazgos, parece evidente el valor pronóstico de los siguientes factores: edad, hemorragia digestiva, pérdida de peso, clínica general, forma clínica de presentación, grado de diferenciación, profundidad de la invasión parietal y número de ganglios afectados.

Las variables con el máximo valor pronóstico en el análisis multivariante, según el modelo de Cox, son la edad y el número de ganglios. La probabilidad de muerte se incrementa en un 2.8 % y en un 16 % por cada unidad que aumenta la edad y el número de ganglios, respectivamente. Así, por ejemplo, la presencia de tres ganglios supondría un 48 % más de probabilidad de muerte tardía.

La positividad estadística de la edad no deja de ser un hallazgo inesperado, ya que en el análisis univariante no mostró significación estadística. Dado que distribuimos a los pacientes en cuatro grupos de edad con criterios no objetivos e incluían diferente número de casos, es posible que se produjera una gran dispersión de los resultados y, por tanto, una pérdida de la significación estadística. Es evidente que las curvas de supervivencia eran distintas entre unos y otros grupos.

La inclusión, sin embargo, en el estudio multivariante, se justificó por el hecho de que la edad es una variable habitualmente contemplada en todos los estudios de supervivencia de los enfermos neoplásicos.

El alto grado de significación estadística del número de ganglios confirma los hallazgos descritos por otros autores^{35, 36, 44, 289, 433, 434, 435, 499, 506}. Tan importante es este hallazgo que la inclusión de esta variable, resta utilidad pronóstica a la presencia o ausencia de los ganglios, al grado de diferenciación tumoral y al grado de invasión parietal. Un modelo de Cox que excluya el número de ganglios

confirma el valor pronóstico, estadísticamente significativo, de estos tres parámetros.

Diversos trabajos han señalado el valor pronóstico significativo de otras variables, como la localización^{36, 97, 105} y el tamaño tumoral^{33, 37}, el aspecto macroscópico³⁶, el grado de diferenciación^{36, 40, 43, 44, 59, 158, 462, 463}, la presencia de metástasis²⁸⁹ y el estadiaje tumoral^{34, 36, 37, 52, 158, 462, 499}; datos que no se han confirmado en nuestro trabajo. Es evidente, sin embargo, que algunas variables sin valor estadístico, en nuestra serie, tienen un importante valor clínico. Así, la presencia de hemorragia, la pérdida de peso, la sintomatología general, los tumores ocluidos, perforados o fistulizados; las formas moderada o pobremente diferenciadas y la invasión de toda la pared y/o de los órganos vecinos incrementan llamativamente el riesgo pronóstico.

De toda esta serie de variables se deduce que el grado de invasión tumoral, es decir el estadiaje, constituye un valor pronóstico indudable, como han comprobado otros autores^{34, 36, 37, 52, 158, 462, 499}, aunque en nuestro modelo de Cox fue preciso excluir éste dato porque producía fenómenos de colinealidad y eliminaba el valor pronóstico del resto de las variables contempladas. Dado que el grado de invasión parietal y el número de ganglios son datos pronósticos importantes, es lógico suponer que el estadiaje tenga también importancia pronóstica.

Un aspecto importante de la identificación de los sujetos portadores de cáncer colorrectal con riesgo elevado es que permite determinar la población que puede beneficiarse de medidas terapéuticas o diagnósticas diferentes.

Simultáneamente permite separar otro grupo de población que podría ser tratada, con gestos más limitados y con menor coste económico.

Varias posibilidades se abren en los pacientes de riesgo elevado, en relación a la elección de una cirugía más agresiva, que consiguiera un mayor control locorregional del tumor, al empleo de terapias coadyuvantes que completaran a nivel locorregional y sistémico la destrucción de las células tumorales, y, finalmente a la adopción de protocolos de seguimiento que permitieran un precoz diagnóstico y tratamiento de las recidivas tumorales.

La elección de una resección tumoral más amplia y agresiva parece estar limitada a nivel colorrectal, a la práctica de linfadenectomías más extensas y, por añadidura de la resección lateral amplia del tejido perirrectal. Salvo a nivel rectal, la extirpación de segmentos intestinales más o menos extensos, no representa ninguna dificultad y, acaso ninguna ventaja conocida.

La linfadenectomía amplia, extendida a la región pelviana y a la zona periaórtica no constituye una técnica habitualmente empleada en la cirugía curativa del carcinoma colorrectal. No está clara su utilidad^{234, 235, 239}. Sería perfectamente justificable pensar que cuando un tumor cólico o rectal ha invadido los ganglios paraaórticos, ha sobrepasado los límites de la resección quirúrgica y, por tanto, de la curabilidad. Diversos autores han preconizado su empleo, obteniendo aumento de la supervivencia tardía^{8, 237, 238, 239} y reducción de la tasa de recidivas²¹³. Simultáneamente, se han señalado un aumento significativo de los tiempos de duración del acto operatorio y de los índices de morbi-mortalidad postoperatorios²⁴⁷. Parece indicado su uso en pacientes con afectación ganglionar.

El empleo de tratamiento quimioterápico y/o radioterápico **coadyuvante** para el cáncer colorrectal es uno de los campos de mayor estudio, en el momento actual, y de mayores posibilidades en el futuro. Su uso en el preoperatorio, en el peroperatorio o en el postoperatorio de los pacientes portadores de tumores con invasión parietal completa o con afectación ganglionar, según los protocolos actuales, parece plenamente justificado ya que son las dos situaciones que condicionarían mayores riesgos de recurrencias tardías^{7, 147, 349, 350, 351, 352, 354, 375, 389, 400, 401}. Por otro lado, permiten la reducción del tamaño tumoral³⁷³ y aumentan las tasas de resecabilidad^{381, 385, 386, 387} en los tumores localmente avanzados. Desgraciadamente, los protocolos al uso, habitualmente limitados a la administración de 5-FU y Leucovorín o Levamisol, solos o asociados a radioterapia, no han conseguido, por el momento más que resultados parciales y contradictorios^{37, 39, 156, 350, 351, 352, 354, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 373, 379, 381, 382, 398, 399, 400, 401}. Tampoco técnicas más sofisticadas, como la hiperquimioterapia, la quimioterapia intraarterial, intraportal o intraperitoneal han demostrado su inequívoca utilidad^{137, 377, 378}. Es posible que en el futuro, nuevas técnicas^{385, 418, 423, 424} como la radioterapia de protones, la terapia fotodinámica, terapias génicas, inmunológicas (interferón, anticuerpos monoclonales...) puedan modificar sensiblemente el pronóstico tardío de los enfermos.

Finalmente existe controversia sobre la utilidad de los **protocolos de seguimiento** en los enfermos tratados de carcinoma colorrectal. En el momento actual, existen gran número de posibilidades de seguimiento, en función de los distintos equipos y escuelas quirúrgicas^{7, 141, 142, 188, 532, 533, 535, 536}, tanto respecto a la periodicidad de las revisiones como a la elección de los distintos controles diagnósticos. Aun cuando hay datos que señalan semejantes niveles de

supervivencia ^{532, 534} en los sujetos "controlados" y no controlados, junto a un aumento significativo del gasto hospitalario ^{533, 535}, parece lógica su adopción. Sólo de esta manera será posible la identificación precoz de las recidivas y la práctica de resecciones curativas de las mismas ^{532, 533}. Simultáneamente se conseguirá la detección temprana de lesiones metacrónicas ^{532, 533}. En éste estudio, hemos comprobado una mejora significativa en los enfermos intervenidos en los últimos periodos. Si bien no ha sido el objeto de este trabajo, la mayor supervivencia se ha producido en los enfermos incluidos en el programa de seguimiento, por otro lado, la tasa de operabilidad de las recidivas también ha sido mejor.

VI. CONCLUSIONES.

1ª. Atendiendo al aspecto **descriptivo** de la serie, los datos analizados resultan ser semejantes a los trabajos recogidos en la literatura. Destacan una edad media de 61.9 años, una tasa de formas complicadas del 23 %, unos índices de resecabilidad del 80.2 % y de radicalidad del 68.5 % y una supervivencia global, a los diez años, del 32 %.

2ª. El análisis univariante de las **variables clínicas** estudiadas resultó con significación pronóstica, estadísticamente significativas en los siguientes:

- Antecedentes familiares cancerosos.
- Antecedentes personales tumorales.
- Coexistencia de otra patología.
- Hemorragia rectal.
- Cuadro constitucional con alteración estado general.
- Pérdida de peso.
- Presencia de formas tumorales complicadas y su tipo.

3ª. El análisis univariante de las **variables analíticas** pre- y postoperatorias resultó de valor pronóstico cuando:

- El CEA preoperatorias fue superior a 5 ng/mL.

- El CEA postoperatorias, de los pacientes resecados, fue superior a 5 ng/mL.
- El Ca 19.9 postquirúrgico, en los casos resecados, fue mayor de 37 U/mL.

4ª. Entre los **factores terapéuticos** analizados, resultaron con valor pronóstico positivo en el análisis univariante:

- La resección tumoral.
- La resección curativa.
- La presencia de complicaciones postoperatorias quirúrgicas en los pacientes resecados.

5ª. Los **factores anatomopatológicos** con valor pronóstico significativo, en el análisis univariante fueron:

- El grado de diferenciación tumoral.
- La profundidad de la invasión parietal.
- La invasión ganglionar y el número de ganglios infiltrados.
- Las metástasis.
- El estadiaje tumoral.

6ª. En el **análisis multivariante** tuvieron influencia pronóstica significativa:

- La edad.
- El número de ganglios.

Las restantes variables: hemorragia, clínica general, pérdida de peso, forma clínica, grado de diferenciación y grado de invasión tuvieron, también, gran importancia clínica.

VII. BIBLIOGRAFÍA.

1. **Graffner H; Olson SA.** Patient's and doctor's delay in carcinoma of the colon and rectum. *J Surg Oncol.* 1986; 31: 188-90.
2. **McGinnis LS.** Surgical treatment options for colorectal cancer. *Cancer.* 1994; 74(7 Suppl): 2147-50.
3. **Adami HO.** Aspects of descriptive epidemiology and survival in colorectal cancer. *Scan J Gastroenterol.* 1988; 149 (Suppl): S6-20.
4. **Levin KE; Dozois RR.** Epidemiology of large bowel cancer. *World J Surg.* 1991; 15: 562-67.
5. **DeCosse JJ; Ptioulis GB; Jacobson JS.** Colorectal cancer, detection, treatment and rehabilitation. *Cancer J Clin.* 1994; 44: 27-44.
6. **Baigrie RJ; Berry T.** Tratamiento del cáncer rectal avanzado. *Br J Surg (Ed. Esp.).* 1994; 81: 343-52.
7. **González F; Lledó S.** Carcinoma colorrectal. Encuesta Nacional de los años 1987-1992. *Cir Esp.* 1994; 55: 423-29.
8. **Mediavilla I; Gonzalvez LV; Fernández G.** Cáncer colorrectal. Análisis de la mortalidad en España en un periodo de 30 años. *Cir Esp.* 1990; 48: 410-18.
9. **Steele G Jr.** The National Cancer Data Base report on colorectal cancer. *Cancer.* 1994; 74: 1979-89.
10. **Instituto Nacional de Estadística:** Movimiento natural de la población en España. Madrid. *Ed. INE.* 1953-1982.
11. **Gorrea P; Haenszel W.** The epidemiology of large bowel cancer. *Cancer Res.* 1978; 26:1-3.
12. **Burkitt DP.** Epidemiology of cancer of the colon and rectum. (classical article). *Cancer.* 1971; 28: 3-7.

13. **Salvador M; Sanz M; Santomé F; Garrido R; Timón J.** Cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis. *Cir Esp.* 1994; 56: 505-07.
14. **Lynch HT; Kimberling WJ; Albano WA; Scheulke GS; Lynch JF; Biscorie KA.** Hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Cancer.* 1985; 56: 939-51.
15. **Lledó S.** Cáncer colorrectal hereditario. *Cir Esp.* 1995; 57: 297-99.
16. **Kee F; Collins BJ.** Families at risk of colorectal cancer: who are they? *Gut.* 1992; 33: 787-90.
17. **Lieberman D.** Screening/early detection model for colorectal cancer. Why screen? *Cancer.* 1994; 74(7 Suppl): 2023-27.
18. **Matsumoto T; Iida M; Yao T; Fujishima M.** Role of non polypoid neoplastic lesions in the pathogenesis of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37: 450-55.
19. **Ohman U.** Colorectal carcinoma in patients with ulcerative colitis. *Am J Surg.* 1982; 144-47: 344.
20. **Vilien M; Jorgensen MJ; Ouyang Q; Schilichting P; Linde J; Riis P; Binder V.** Colonic epithelial dysplasia or carcinoma in a regional group of patients with ulcerative colitis of more than 15 years duration. *Journal Int Med.* 1991; 230: 259-63.
21. **Hamilton SR.** Colorectal carcinoma in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol.* 1985; 89: 398-400.
22. **Moorehead RJ; McKelvey STD.** Cholecystectomy and colorectal cancer: Review. *Br J Surg.* 1989; 76: 250-56.
23. **Neugut AI; Murray TI; Garbowshi GC; Forde KA; Treat MR; Waye JD.** Cholecistectomy as a risk factor for colorectal adenomatous polyps and carcinoma. *Cancer.* 1991. 68: 1644-47.

24. Metzger PP. Adenocarcinoma developing in a rectosigmoid conduit for urinary diversion: Report of a case. *Dis Col Rectum*. 1989; 32: 247-50.
25. Fielding LP. Clinical-Pathologic staging of large-bowel cancer: a report of the ASCRS Committee. *Dis Colon Rectum*. 1988; 31: 204-09.
26. Young LJ Jr; Devesa SS; Cutler SJ. Incidence of cancer in United States blacks. *Cancer Res*. 1975; 35: 3523-27.
27. Michelasi F; Block GE; Vannucci L; Montag A; Chappel RA. 5- to 21-year follow-up and analysis of 250 patients with rectal cancer adenocarcinoma. *Ann Surg*. 1988; 208: 379-89.
28. De Mello J; Struthers L; Turner R. Multivariate analysis as aids to diagnosis and assessment of prognosis in gastrointestinal cancer. *Br J Surg*. 1983; 48: 341-48.
29. Fielding LP; Fry JS; Phillips RKS; Hittinger R. Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. *Lancet*. 1986; 1: 904-07.
30. Elorza JL; Palomar M; Tubia J. Factores pronósticos en el cáncer colorrectal. *Rev Esp Enf Ap Digest*. 1989; 76: 654-59.
31. Camuñas J; Devesa JM; Enríquez JM; Morales V; Ratia T; Millán I. Carcinoma colorrectal. Análisis multifactorial de factores pronósticos tras resección curativa. *Rev Esp Enf Digest*. 1991; 80: 22-27.
32. Pellicer Franco E; Parrilla Paricio P; García Olmo D; Morales Cuenca G; Ruiz Gómez J. Factores pronósticos del cáncer colorrectal. Estudio en una serie de 689 casos. *Cir Esp*; 1993; 54: 320-23.
33. García-Peche P; Vázquez-Prado R; Fabra-Ramis R; Trullenque-Peris R. Factors of prognostic value in long-term survival of colorectal cancer patients. *Hepato-Gastroenterol*. 1991; 38: 438-43.

34. Ponz de Leon M; Sant M; Micheli A; Sacchetti C; Di Gregorio C; Fante R. Clinical and pathologic prognosis indicators in colorectal cancer: a population based study. *Cancer*. 1992; 69: 626-35.
35. Gardner B; Feldman J; Spivak Y. Investigations of factors influencing the prognosis of colon cancer. *Am J Surg*. 1987; 153: 541-44.
36. Hermanek P; Guggenmoos-Holzmam Y; Gall FP. Prognosis factors in rectal carcinoma: a contribution to the further development of tumour classification . *Dis Colon Rectum*. 1989; 32: 593-99.
37. Bentzen SM; Balslev Y; Pedersen M. Time to loco-regional recurrence after resection of Dukes' B and C colorectal with or without adjuvant postoperative radiotherapy. A multivariate regression analysis. *Br J Surg*. 1992; 65: 102-07.
38. Polissar L; Phil M; Francis A. Survival of colorectal cancer patients in relation to duration of symptoms and other prognostic factors. *Dis Col Rectum*. 1981; 24: 364-69.
39. Moreaux J; Catalana M. Carcinoma of the colon: long-term survival and prognosis after surgical treatment in series of 798 patients. *World J Surg*. 1987; 11: 804-09.
40. Kune GA; Kune S; Field B; White R; Brough W; Schellenberger R; Watson LF. Survival in patients with large bowel cancer. A population-based investigation from the Melbourne colorectal cancer study. *Dis colon Rectum*. 1990; 33: 938-46.
41. Koch M; McPherson TA; Egedahl RD. Effect of sex and reproductive history on the survival of patients with colorectal cancer. *J Chron Dis*. 1982; 35: 69-72.
42. Isbister WH; Fraser J. Survival following resection for colorectal cancer. A New Zeland national study. *Dis Col Rectum*. 1985; 28: 725-27.
43. Griffin MR; Bergstrahl EJ; Coffey RJ; Beart RW; Melton JJ. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*. 1987; 60: 2318-24.

44. Newland RC; Dent OF; Lyttle MNB; Chapuis PH; Bokey EI. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph nodes metastases. *Cancer*. 1994; 73: 2076-82.
45. Cicek Y; Tasci H; Gokdogan C; Ones S; Gazioglu E; Carkman S; Pekmezcis S. Colorectal cancer in patients younger than forty years of age. *Acta Chir Belg*. 1993; 93: 258-61.
46. Webbes PH; Beex LUAM; Koenders AMJ. Estrogen and progestin receptors in colonic cancers. *Dis Col Rectum*. 1984; 27: 591-92.
47. D'Istria M; Fasano S; Catogno F. Androgen and progesterone receptors in colonic and rectal cancers. *Dis Col Rectum*. 1986; 29: 2263-65.
48. Nogueras JJ; Jagelman DG. Principles of surgical resection. Influence of surgical technique on treatment outcome. *Surg Clin North Am*. 1993; 73: 103-16.
49. De Vega DS; Martínez R; Martínez-Piñeiro J; Sánchez F; Tamames S. Colorectal carcinoma and age. In *proceedings of 4th World Congress International Gastro-Surgical Club*. Edit. E. Moreno, JL Balibrea. Ed. Jarpyo. Madrid. 1994: 296-98.
50. Arenal JJ; Marcos JL; Martín F; Tinoco C; Barrera A; Gallo E, Anta A; Ortega E. Cirugía colorrectal no electiva. ¿Determina la edad los resultados? *Rev Esp Enf Digest*. 1994; 86: 723-26.
51. Irving TT. Prognosis of colorectal cancer in the elderly. *Br J Surg*. 1988; 75: 419-21.
52. Fabre JM; Rouanet P; Ele N; Fagot H; Guillon F; Deixonne B; Balmes M; Domergue J; Baumel H. Colorectal carcinoma in patients aged 75 years and more. Factors influencing short and long term operative mortality. *Int Surg*. 1993; 78: 200-03.

53. Fielding LP; Phillips RKS; Hittinger R. Factors influencing mortality after curative resection for large bowel cancer in elderly patients. *Lancet*. 1989; 18: 595-97.
54. Moreno Sierra J; Redondo A; Gea M; Nespral V; Vincent E; Represa J. El cáncer colorrectal en pacientes mayores de 65 años. *Cir Esp*. 1990; 57: 437-41.
55. Agarwal N; Leighton L; Mandile MA; Cayten CG. Outcomes of surgery for colorectal cancer in patients age 80 years and older. *Am J Gastroenterology*. 1990; 85: 1096-01.
56. Whittle J; Steimberg EP; Anderson GF; Herbert R. Results of colectomy in elderly patients with colon cancer, based on medicare claims data. *Am J Surg*. 1992; 163: 572-76.
57. Lindmark G; Pahlman L; Enblad P; Glimelius B. Surgery for colorectal cancer in elderly patients. *Acta Chir Scand*. 1988; 154: 659-63.
58. Kashtan H; Papa MZ; Stern HS. Is age an independent variable in the morbidity and mortality of patients with colorectal cancer? A prospective study. *Can J Surg*. 1991; 34: 374-76.
59. Chapuis PH; Dent OF; Fisher R. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of the large bowel cancer. *Br J Surg*; 1985; 72: 698-702.
60. Lee PY; Fletcher WS; Sullivan ES; Vetto JT. Colorectal cancer in young patients: characteristics and outcome. *Am Surg*. 1994; 60: 607-12.
61. Pitluk H; Policha SM. Carcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. *Surg Gynecol Obstet*. 1983; 57: 335-37.
62. Ohman U. Colorectal carcinoma in patients less than 40 years of age. *Dis Col Rectum*. 1982; 25: 209-14.

63. Prieto MA; García C; Redel J; Gordón A; Arevalo E. Carcinoma colorrectal en adultos jóvenes. *Cir Esp.* 1994; 56: 134-36.
64. Bulow S. Colorectal cancer in patients less than 40 years of age in Denmark 1943-1967. *Dis Col Rectum.* 1980; 23: 327-36.
65. Umpleby HC; Willianson RCN. Carcinoma of the large bowel in the first four decades. *Br J Surg.* 1984; 77: 272-77.
66. McGillivray DC; Swartz SE; Robinson AM; Cruess DF; Smith LE. Adenocarcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. *Surg Gynecol Obstet.* 1991; 172: 1-7.
67. Fradejas JM; Álvarez J; Pérez de Lucía G; Maillo C; Limonés M; Moreno M. Cirugía colorrectal en el anciano. Valoración de los riesgos mediante índices de severidad (APACHE II). Comparación con otra serie de enfermos más jóvenes. *Cir Esp.* 1995; 57: 179-83.
68. Goh HS; Jass JR; Atkin WS; Cuzick J; Northover JM. Value of flow cytometric determination of ploidy as a guide to prognosis inoperable rectal cancer: a multivariate analysis. *Int J Colorectal Dis.* 1987; 2: 17-21.
69. Neilan BA. Colorectal cancer. *Clin Geriatr Med.* 1987; 3: 625-35.
70. Huguier M; Rey C; Chastang C; Houry S; Lacaine F. Prognosis of surgically treated colorectal neoplasm: contribution of multivariate analysis. *Gastroenterol Clin Biol.* 1989; 13: 463-38.
71. Adloff M; Arnaud JP; Schloegel M. Colorectal cancer in patients under 40 years of age. *Dis Col Rectum.* 1986; 29: 322-25.
72. Elliot MS; Low JH. A 10-year survey of large bowel carcinoma at Groote Schuur Hospital with reference particular to patients under 30 years of age. *Br J Surg.* 1979; 66: 621-24.

73. **Domerque J; Ismail M; Astre C.** Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age. Montpellier Institute experience with 78 patients. *Cancer*. 1988; 61: 835-40.
74. **Gill PG; Morris PJ.** The survival of patients with colorectal cancer treated in a regional hospital. *Br J Surg*. 1978; 65: 17-20.
75. **Isbister WH; Fraser J.** Large-bowel cancer in the young: a national survival study. *Dis Col Rectum*. 1990; 33: 363-66.
76. **Fabritis G De; Pirazzoli G; Seracchioli S; Tuci C; Pavanello PM.** Il cancro del colon retto nell'anziano. *Minerva Chir*. 1989; 44: 1479-83.
77. **Martínez M; Vázquez J; Ingelmo A; Aguilera V; Martín F; González M.** Cáncer de colon. Aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos en una serie de 175 pacientes operados. *Oncología*. 1987; 10: 175-82.
78. **Greenstein AJ; Slater G; Heimann TM.** A comparison of multiple synchronous colorectal cancer in ulcerative colitis familial polyposis coli and the novo cancer. *Ann Surg*. 1986; 203: 123-29.
79. **Mecklin JP; Jarvinen HJ.** Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. *Dis Col Rectum*. 1986; 29: 260-65.
80. **Swaroop VS; Winawer SJ; Kurtz RC; Lipkin M.** Multiple primary malignant tumours. *Gastroenterology*. 1987; 93: 779-83.
81. **Kee F; Collins BJ; Patterson CC.** Prognosis in familial non polyposis colorectal cancer. *Gut*. 1991; 32: 513-16.
82. **Elliot MS; Levenstein JH; Wright JP.** Faecal occult blood testing in the detection of colorectal cancer. *Br J Surg*. 1984; 71: 785-86.
83. **Codina Cazador A; Ruiz Feliu B; Fernández Gutiérrez F; Salvá Lacombe JA; Fernández-LLamazares Rodríguez J.** Análisis estadístico de factores pronósticos en el cáncer colorrectal. *Cir Esp*. 1990; 48: 403-09.

84. Copeland EM; Miller LD; Jones RS. Prognosis factors in carcinoma of the colon and rectum. *Am J Surg.* 1968; 116: 875-81.
85. Seco JL; Pérez J; López J. Tratamiento quirúrgico de 209 casos de cáncer de colon y recto. *Cir Esp.* 1983; 37: 106-13.
86. Steimberg SM; Barkin JS; Kaplan RS; Stablein DM. Prognostic indicators of the colon tumours. The Gastrointestinal Tumor Study Group Experience. *Cancer.* 1986; 57: 1866-70.
87. McDermott FT; Hughes ESR; Phil E; Milne BR; Prige AB. Prognosis in relation to symptom duration in colon cancer. *Br J Surg.* 1981; 68: 846-49.
88. Sugarbaker PH. Carcinoma of the colon, prognosis and operative choice. *Curr Probl Surg.* 1981; 28: 753-802.
89. Canivet JL; Damas P; Desaive C; Mamy M. Operative mortality following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 1989; 76: 745-47.
90. Anderson JH; Hole D; McArdle CS. Elective Vs emergency surgery for patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 1992; 79: 706-09.
91. Koruth NM; Hunter DC; Krukowki ZH; Matheson NA. Immediate resection in emergency large bowel surgery: a 7 year audit. *Br J Surg.* 1985; 72: 703-07.
92. Runkel NS; Schlag P; Schwarz V; Herfarth C. Outcome after emergency surgery for cancer of the large intestine. *Br J Surg.* 1991; 78: 183-88.
93. De Vega DS; Díaz MJ; Martínez C; Tamames S Jr; Tamames S. Cirugía urgente en el cáncer de colon. *En Libro XXXI Reunión Sociedad Española de Patología Digestiva. Edit: Garsi. Madrid.* 1988: 163-64.
94. De Vega DS; Martínez R; Martínez-Piñeiro J; Sánchez F; Tamames S. Emergency surgery in colorectal cancer. A comparative study. *In proceedings of 4th World Congress International Gastro-Surgical Club. Edit. E. Moreno, JL Balibrea. Ed. Jarpyo. Madrid.* 1994: 402-05.

95. Phillips QKS; Hittinger R; Fry J; Fielding LP. Malignant large bowel obstruction. *Br J Surg.* 1985; 72: 296-302.
96. Phillips QKS; Hittinger R; Bleovsky L; Fry J; Fielding LP. Local recurrence following curative surgery for large bowel cancer. The overall picture. *Br J Surg.* 1984; 71: 12-16.
97. Wolmark N; Wieand HS; Rockette HE; Fisher B; Glass A; Lawrence W. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in B Dukes and C colorectal cancer. Findings from the NASBP. *Ann Surg;* 1983; 198: 743-52.
98. Umpleby HC; Williamson RCN. Survival in acute obstructing colorectal carcinoma. *Dis Col Rectum.* 1984; 27: 299-304.
99. Herrera L; Brown MT. Prognostic profile in rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37(2 Suppl): S1-5.
100. McArdle CS; Hole D; Hansell D; Blumgart LH; Wood CB. Prospective study of colorectal cancer in the west of Scotland 10-year follow-up. *Br J Surg.* 1990; 77: 280-82.
101. Chester J; Britton D. Elective and emergency surgery for colorectal cancer in a district general hospital: impact of surgical training on patient survival. *Ann R Coll Surg Engl.* 1989; 71: 370-74.
102. Glenn F; McSherry CH. Obstruction and perforation in colo-rectal cancer. *Ann Surg.* 1971; 173: 983-92.
103. Monzón Abad JA; Fernández L; Gómez A; Tieso A; Pellicer JL; Tejero E; Yagüe S. Tratamiento del carcinoma oclusivo del colon izquierdo. Nuestra experiencia con el lavado intraoperatorio. *Cir Esp.* 1990; 48: 631-35.
104. Ohman U. Prognosis in patients with obstructing colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 1982; 143: 742-47.

105. Leitman IM; Sullivan JD; Brams D; DeCosse J. Multivariate analysis of morbidity and mortality from the initial surgical management of obstructing carcinoma of the colon. *Surg Gynecol Obstet.* 1992; 174: 513-18.
106. Irving TT; Greaney MG. The treatment of colonic cancer presenting with intestinal obstruction. *Br J Surg.* 1977; 64: 741-44.
107. Hughes ERS; McDermott FT; Polgase MS; Nottle P. Total an subtotal colectomy for colonic obstruction. *Dis Col Rectum.* 1985; 28: 162-63.
108. Terry BG; Beart RW Jr. Emergency abdominal colectomy with primary anastomosis. *Dis Col Rectum.* 1981; 24: 1-4.
109. Fielding LP; Stewart-Brown S; Blesovsky L. Large bowel obstruction caused by cancer: a prospective study. *Br Med J.* 1979; 2: 515-17.
110. Matheson NA. Management of obstructed and perforated large bowel carcinoma. *Bail Clin Gastroenterol.* 1989; 3: 671-97.
111. Galandiuk S; Moertel CG; Fitzgibbons RJ; Pemberton JH; Wolff BG. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1992; 172: 27-32.
112. Willet C; Tepper JE; Cohen A; Orlow E; Welch C. Obstructive and perforative colonic carcinoma: Patterns of failure. *J Clin Oncol.* 1985; 3: 379-84.
113. Ranbarger KP; Jhonston WO; Chang TC. Prognostic significance of surgical perforation of the rectum during abdominoperineal resection for rectal carcinoma. *Am J Surg.* 1982; 143: 186-88.
114. Nichols RJ; York Mason A; Morson BC. The clinical staging of rectal carcinoma. *Br J Surg.* 1982; 69: 404-09.
115. Saiton N; Okni K; Sarashima H. Evaluation of echography diagnostic of rectal cancer using intrarectal ultrasonic examination. *Dis Col Rectum.* 1986; 29: 234-42.

116. **Martin F.** Gastrinémie, cancer colorectal et resection tumorale. *Gastroenterol Clin Biol.* 1992; 16: 383-84.
117. **Grun R; Girona J.** Diagnóstico sonográfico del carcinoma sigmoide. *Coloproctology.* 1994; Vol. X: 18-22.
118. **Beynon J; Foy DM, Roe AM, Temple LN; Mortensen NJ.** Endoluminal ultrasound in the assessment of local invasion in rectal cancer. *Br J Surg.* 1986; 73: 474-77.
119. **Glaser F; Schlag P; Herfarth CH.** Endorectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal tumours and lymph node involvement. *Br J Surg.* 1990; 77: 883-87.
120. **Milsom JW; Czyrko C; Hull TL; Strong SA; Fazio VW.** Preoperative biopsy of pararectal lymph nodes in rectal cancer using endoluminal ultrasonography. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37: 364-68.
121. **Devesa JM; Avedillo D; Morales V.** Automoticy preoperative classification of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1984; 482-87.
122. **Tartter PI; Slater G; Papalestas AE.** The prognostic significance of elevated alkaline phosphatase levels preoperatively in patient with carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1981; 158: 569-71.
123. **Taylor I; Mullee MA; Campbell MJ.** Prognostic index for the development of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 1990; 77: 499-501.
124. **Farto N; Rabadán J; Bustamante J; Lizarraga E; Fernández F.** Marcadores tumorales séricos y tisulares en el cáncer gástrico y colorrectal. *Cir Esp.* 1994; 56: 275-79.
125. **Filella X; Molina R; Pique JM; Grau JJ; Garcia-Valdecasas JC; Biete A; Novell F; Astudillo E; Bordas JM; Campo E.** Prognostic value of Ca 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg.* 1992; 216: 55-59.

126. Moertel CG; Fallon JR; Go VL; O'Connell; Thynne GS. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging and prognosis of colorectal cancer. *Cancer*. 1986; 58: 603-10.
127. Lange MK; Martin EW. Monoclonal antibodies in imaging and therapy of colorectal cancer. *World J Surg*. 1991; 15: 617-22.
128. Wanebo HJ. Are carcinoembryonic antigen levels of value in the curative management of colorectal cancer? *Surgery*. 1981; 89:290-95.
129. Norton JA. Carcinoembryonic antigen: new applications for an old marker. *Ann Surg*. 1991; 213: 95-97.
130. Kouri M; Pyhonen S; Mecklin JP. Serum carcinoembryonic antigen and DNA ploidy in colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 1991; 26: 812-18.
131. Burtin P. Les antigens des tumeurs digestives. *Encycl Med Chir. Paris Estomac*. 1987; 9014.C: 10-15.
132. Wolmark N; Fisher B; Wieand S. The prognostic significance of the preoperative CEA levels in colorectal cancer. Results from NASBP clinical trials. *Ann Surg*. 1984; 199: 375-82.
133. Rognum TO. A new approach in carcinoembryonic antigen guided follow-up large bowel carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol*. 1986; 21: 641-49.
134. Levi H; Blumgart LH; Carter DC. Preoperative carcinoembryonic antigen in patients with colorectal cancer. *Br J Surg*. 1984; 71: 206-08.
135. Stabb HJ; Anderer FA; Brummendorf T. Prognostic value of preoperative CEA levels compared to clinical staging in colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 1981; 44: 652-58.
136. Lunde OCH; Havig O. Clinical significance of carcinoembryonic antigen in patients with adenocarcinoma in colon and rectum. *Acta Chir Scand*. 1982; 148: 189-93.

137. Kotanagi H; Fukuoka T; Yoshioka T; Shibata Y; Koyama K. Postoperative chemotherapy and follow-up program in colon cancer with high serum CEA level. *Hepato-Gastroenterol.* 1992; 39: 262-63.
138. Sardi A; Nieroda CA; Siddiqi MA; Minton JP; Martin EW. Carcinoembryonic antigen directed multiple surgical procedures for recurrent colon cancer confined to the liver. *Am Surg.* 1990; 56: 255-59.
139. Pilipshen SJ. Cancer of the rectum: Local recurrence. En VW Fazio De. *Current therapy in colon and rectal surgery.* Bc Decker Inc. Toronto. 1990: 137-49.
140. Willians NS; Durley P; Quirke P. Preoperative staging of rectal neoplasms and its impact on clinical management. *Br J Surg.* 1985; 72: 868-72.
141. Sugarbaker PH; Gianola FJ; Dwyer A; Newman NR. A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective study of laboratory and radiologic test results. *Surgery.* 1987; 102:79-87.
142. Fantini GA; DeCosse JJ. Surveillance strategies after resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1990; 171: 267-73.
143. Wanebo HJ; Rao B; Pinsky CM. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognosis indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1978; 299: 448-51.
144. Grabbe E; Winkler E. Local recurrence after sphincter resection for rectal and rectosigmoid carcinoma. *Radiology.* 1985; 155: 305-10.
145. Martin EW; Minton JP; Carey LC. CEA-direct second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection for colorectal cancer. *Ann Surg.* 1985; 202: 311-17.
146. Heine JA; Rothemberger DA. Cost-effective management of colon and rectal cancer. *World J Surg.* 1991; 15: 597-604.

147. Aldridge MC; Philips RKS; Hittinger R; Fry JS; Fielding LP. Influence of tumour site in presentation, management and subsequent outcome in large bowel cancer. *Br J Surg.* 1986; 73: 663-70.
148. Herrera MA; Chu TM; Holioke D. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 1976; 183: 5-9.
149. Hughes KS. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indication for resection. *Surgery.* 1988; 103: 161-67.
150. Bentzen SM; Balslev Y; Pedersen M. A regression analysis of prognosis factors after resection of Dukes' B and C carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Does postoperative radiotherapy change the prognostic? *Br J Cancer.* 1988; 58: 195-201.
151. Goslin R; Steele G; McIntyre J. The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg.* 1980; 192: 747-51.
152. Dhar P; Moore T; Zamcheck N; Kupchik. Carcinoembryonic antigen (CEA) in colonic cancer. Use in preoperative and postoperative diagnosis and prognosis. *JAMA.* 1972; 221: 31-51.
153. Oh JH; MacLean LD. Prognostic use of preoperative and immediate postoperative carcinoembryonic antigen determinations in colonic cancer. *Can J Surg.* 1977; 20: 64-7.
154. Chu DZJ; Erickson CA; Russell P. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma. Serum levels before and after resection and before recurrence. *Arch Surg.* 1991; 126: 314-16.
155. Steele G; Ellemberg S; Ramming F. CEA monitoring among patients in multi-institutional adjuvant therapy protocols. *Ann Surg.* 1982; 196: 162-69.

156. Slentz K; Senagore A; Hibbert J; Mazier WP; Talbot TM. Can preoperative and postoperative CEA predict survival after colon cancer resection? *Am Surg.* 1994; 60: 528-32.
157. Devesa JM; Morales V. Estado actual de los marcadores tumorales en el cáncer colorrectal. *Cir Esp.* 1983; 37: 1-7.
158. Wiggers T; Arends JW; Schutte B; Volovics L. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Col Rectum.* 1988; 31: 33-41.
159. Blake KE; Dalbow MH; Loncannon JP. Clinical significance of the preoperative CEA levels in patients with carcinoma of large bowel. *Dis Col Rectum.* 1982; 25: 24-32.
160. Magnani JL; Nilsson B; Brockhaus M. A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentaose II. *J Bio Chem.* 1982; 257: 14365-69.
161. Kuusela P; Lalanko H; Roberts P. Comparison of Ca 19.9 and CEA levels in the serum of patients with colorectal diseases. *Br J Cancer.* 1984; 49: 135-39.
162. Kozwicz DL; Kramer LC; Mielicki WP; Fotopoulos SS; Gordon SG. Application of cancer procoagulant as an early detection tumour marker. *Cancer.* 1994; 74: 1367-76.
163. Pugh S; Thomas GA. Patients with adenomatous polyps and carcinomas have increased colonic mucosal prostaglandin E2. *Gut.* 1994; 35: 675-78.
164. Noh DY; Lee YH; Kim SS; Kim YI; Ryu SH; Suh PG; Park JG. Elevated content of phospholipase C-gamma 1 in colorectal cancer tissues. *Cancer.* 1994; 73: 36-41.
165. Sier Cornelis MF; Verspaget HW; Griffioen G; Verheijen JH; Quax PHA; Doolijewaard G; Debuin PAF; Lamers CBHW. Imbalance of plasminogen

activators and their inhibitors in human colorectal neoplasia. Implication of urokinasa in colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology*. 1991; 101: 1522-28.

166. Steele RJC; Kelly P; Ellul B; Eremin O. Epidermal growth factor receptor expression in colorectal cancer. *Br J Surg*. 1990; 77: 1352-54.

167. Seitz JF; Giovannini M; Monges G; Sauvan R; Wartelle C; Martin P. La gastrinémie dans les cancers colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol*. 1992; 16: 385-87.

168. Upp JR; Singh P; Townsed CM; Thompson JC. Clinical significance of gastrin receptors in human colon cancer. *Cancer Res*. 1989; 49: 488-92.

169. Scotté M; Hoebeke Y; Coquerel A; Majerus B; Frenkiel J; Leblanc Y; Michot F; Teniere P. Gastrinémie pre- et post-opératoire au cours du cancer colorectal. Resultats preliminaires d'une étude prospective. *Gastroenterol Clin Biol*. 1992; 16: 475-89.

170. Begos DG; Modlin IM. Editorial: Gastrin and colon cancer. *J Clin Gastroenterol*. 1994; 18: 189-93.

171. Palmer-Smith J; Solomon TE. Effects of gastrin, proglumide and somatostatin on growth of human colon cancer. *Gastroenterology*. 1988; 95: 219-23.

172. Davidson BR; Styles J; Deane C; Boulus PB. Detection of occult nodal metastases in patients with colorectal carcinoma. *Cancer*. 1990; 65: 967-70.

173. Martin EW Jr; Cooperman M; King G; Rinker L; Carey LC; Minton JP. A retrospective study of serial CEA determinations in the early detection recurrent colorectal cancer. *Am J Surg*. 1979; 137: 167-70.

174. Abdel-Nabi HH; Schwartz AN; Hagino CS; Wahter DG; Unger MW. Colorectal carcinoma: Detection with indium-111 anticarcinoembryonic antigen monoclonal antibody ZCE-025. *Radiology*. 1987; 164:617-19.

175. Goldenberg DM; Goldenberg H; Sharkey RM. Imaging of colorectal carcinoma with radiolabel antibodies. *Semin Nucl Med.* 1989; 19: 62-65.
176. Wagner C; Yang YHJ; Crawford FG; Shively JE. Monoclonal antibodies for carcinoembryogenic antigens as a model system: A systematic approach for the determination of epitope specificities of monoclonal antibodies. *J Immunol.* 1983; 130: 2308-11.
177. Douillard JY; Lehur PA; Vignoud J; Blottiere H; Maurel C; Thedrez P; Kremer L; Le Merel B. Monoclonal antibodies specific immunotherapy of gastrointestinal tumours. *Hybridoma.* 1986; 5: S139.
178. Leyden MJ; Thompson CH; Lichtenstein M; Andrews JT; Sullivan JR; Zalcborg JR; McKenzie IF. Visualization of metastases from colon carcinoma using an iodine 131-radiolabeled monoclonal antibody. *Cancer.* 1986; 57: 1135-37.
179. Colcher D; Esteban JM; Carrasquillo JA; Sugarbaker P; Reynolds JC; Bryant G; Lawson SM; Scholm J. Quantitative analysis of selective radiolabel monoclonal antibodies localisation in metastatic lesions of colorectal cancer patients. *Cancer Res.* 1987; 47: 1185-88.
180. Colcher D; Esteban JM; Carrasquillo JA; Sugarbaker P; Reynolds JC; Bryant G; Lawson SM; Scholm J. Complementation of intracavitary and intravenous administration of Mab (B72.3) in patients with carcinoma. *Cancer Res.* 1987; 47: 4218-20.
181. Koprowki H; Steplewski Z; Mitchell M; Herlyn M; Herlyn D; Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet.* 1979; 5: 597-90.
182. Renda A; Salvatore M; Sava M; Landi R; Lastoria S; Coppla L; Scholm J; Colcher D; Zannini G. Immunoscintigraphy in the follow-up of patients operated for carcinoma of the sigmoid and rectum: Preliminary report with a new monoclonal antibody B72.3. *Dis Col Rectum.* 1987; 30: 683-85.

183. Martin EW; Carey LC. Secon-Look surgery for colorectal cancer. The second time around. *Ann Surg.* 1991; 214: 321-27.
184. Herrera L; Nabi H; Petrelli N; Vial G; Madrid R. Imaging with In ¹¹¹ labelled anti-TAG (tumour associated glycoproteine) in patients with advanced colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1990; 116 Suppl: (Abstrac) 379.
185. Mach JP; Chatal JF; Lumbroso JD; Buchegger F; Forni M; Ritschard J; Berche D; Douillard JY; Carrel S; Herlyn M. Tumour localisation in patients by radiolabeled monoclonal antibodies against colon carcinoma. *Cancer Res.* 1983; 43: 5593-95.
186. Byers VS; Badlwin RW. Therapeutic strategies with monoclonal antibodies and immunoconjugates. *Immunology.* 1988; 65: 32931.
187. Schmoll HJ. Colorectal carcinoma: current problems and future perspectives. *Ann Oncol.* 1994; Suppl 3P:115-21.
188. Cerdán FJ; Díez M; Balibrea JL. Control postoperatorio de los pacientes intervenidos por cáncer de colon y recto. *En Avances en Cirugía Colorrectal.* Ed. J A Salvá Lacombe. Pulso Ediciones S.A. Barcelona. 1991: 205-24.
189. Losi L; Benhattar J; Costa J. Stability of K-ras mutations throughout the natural history of human colorectal cancer. *Euro J Cancer.* 1992; 28A: 1115-20.
190. Benhattar J; Losi L; Chaubert P, Gível JC; Costa J. Prognostic significance of a K-ras mutations in colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 1993; 104: 1044-48.
191. Kern SA; Fearon ER; Tersmette KWF; Enterline JP; Leppert M; Nakamura Y. Clinical and pathological associations with allelic loss in colorectal carcinoma. *JAMA.* 1989; 261: 3099-03.
192. Michelasi F; Erroi P; Roncella M; Black GE. Ras oncogen and the acquisition of metastasizing properties by rectal adenocarcinoma. *Dis Col Rectum.* 1989; 32: 665-68.

193. Vogelstein B; Fearon ER; Hamilton SR; Rem SE; Preisinger AC; Leppert M. Genetics alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988; 319: 512-32.
194. Khine K; Smith DR; Goh HS. High frequency of allelic detection on chromosome 17p in advanced colorectal cancer. *Cancer.* 1994; 743: 28-35.
195. Iino H; Fukuyama M; Maeda Y. Molecular genetics for clinical management of colorectal carcinoma. *Cancer.* 1994; 73: 1324-31.
196. Nishiho I; Nakamura Y; Miyoshi Y; Miki Y; Ando H; Horri A. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science.* 1991; 253: 665-69.
197. Hamilton SR. Molecular genetics of colorectal carcinoma. *Cancer.* 1992; 70: 1216-21.
198. Baker SJ; Fearon ER; Nigro JM; Hamilton SR; Preisinger AC; Jessup JM. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science.* 1989; 244: 217-21.
199. Díez M; Camuñas J; Enríquez JM; González A; Tobaruela E; Gutiérrez A; Ratia T; Martín A. Características histopatológicas y clínicas asociadas a la sobreexpresión de la proteína p53 en adenocarcinomas de colon y recto. *Cir Esp.* 1995; 58: 307-11.
200. Remezal M. Control del ciclo celular y p53. La proteína p53 en la reparación del ADN y en la apoptosis. *Sístole.* 1995; (I): 6-9.
201. Yamaguchi A; Kurosaka Y; Fushida S; Karino M; Yonemura Y; Miwa K. Expression of p53 and 17p allelic loss in colorectal cancer and its relationship to short-term prognosis. *Cancer.* 1992; 70: 2778-84.
202. Campos E; De la Calle Martín O; Miguel R; Palacín M; Romero M; Fabregat V et al. Loss of heterozygosity of p53 gene and p53 protein expression in human colorectal carcinomas. *Cancer Res.* 1991; 51: 4436-42.

203. Scott N; Sagar P; Stewart J; Blair GE; Dixon MF; Quirke P. p53 in colorectal cancer: clinicopathological correlation and prognostic significance. *Br J Cancer*. 1991; 63: 317-19.
204. Bell S; Scott N; Cross D; Sagar P; Lewis FA; Blair GE. Prognostic value of p53 overexpression and c-k-ras gene mutation in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1993; 104: 57-64.
205. Fernández-Peralta AM; Navarro P; Escalante E; Maillo C; Moreno M; González JJ. Análisis citogenético de tumores colorrectales esporádicos. *Cir Esp*. 1995; 57: 197-203.
206. Goligher JG. Cirugía del ano, recto y colon. *Salvat editores 3ª edición*. Barcelona. 1979.
207. Corman ML. Colon and rectal surgery. *JB Lippincott company. 3th edition*. Philadelphia. 1993.
208. Fazio VW. Current therapy in colon and rectal surgery. *De BD Decker*. Philadelphia. 1990.
209. Phillips SF; Pemberton JH; Shorter RG. The large intestine. *Raven Press New York*. 1991.
210. Ferrari BT; Ray JE; Gathrigth JB. Complications of colon and rectal surgery, prevention and management. *WB Sanders company. Philadelphia*. 1985.
211. Todd IP. Cirugía del colon, recto y ano. *Ed. Médica Panamericana S.A. Buenos Aires*. 1983.
212. Krukowki ZH; Matheson NA. Emergency surgery for diverticular diseases complicated by generalised and faecal peritonitis: a review. *Br J Surg*. 1984; 71: 921-27.
213. Jeekal J. Curative resection of primary colorectal cancer. *Br J Surg*. 1986; 73: 687-88.

214. Saclarides TJ; Bhattacharyya AK; Britton-Kuzel C; Szeluga D; Economou SG. Predicting lymph node metastases in rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37: 52-7.
215. Sjodal R; Franzen T; Nystrom PO. Primary versus staged resection for acute obstructing colorectal carcinoma. *Br J Surg*. 1992; 79(7): 685-88.
216. Turnbull RB Jr; Kyle K; Watson FR; Spratt J. Cancer of the colon : The influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg*. 1967; 166: 420-07.
217. Willians NS; Dixon MF; Johnston D. Reappraisal of the 5 cm rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread an of patients survival. *Br J Surg*. 1983; 70: 150-54.
218. McDermott FT; Hughes ESR; Phil E; Johnson WR; Price AB. Local recurrence after potentially curative resection for rectal cancer in a serie of 1008 patients. *Br J Surg*. 1985; 72: 34-7.
219. Steup WH. Surgery for cancer of the colon and rectum. *Ann Oncol*. 1994; 5 Suppl 3P: 91-95.
220. Elliot MS; Todd P; Nichols R. Radical restorative surgery for poorly differentiated tumours of the middle rectum. *Br J Surg*. 1982; 69: 273-74.
221. Fegiz G; Indinnimeo M; Gozzo P; Del Grande E; Cataldi S; Brozzetti S. Low rectal cancer--what is the choice? *Dis Colon Rectum*. 1994; 37(2 Suppl): S35-41.
222. Hughes TG; Jevenein EP; Poulus E. Intramural spread of colon carcinoma. A pathologic study. *Am J Surg*. 1983; 146: 697-99.
223. Karanjia ND; Schache DJ; North WRS. Heald RJ. 'Close shave' in anterior resection. *Br J Surg*. 1990; 77: 510-12.

224. Quirke P; Dixon MF. How y do it. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorect Dis.* 1988; 3: 127-31.
225. Quirke P; Durley P; Dixon MF; Willians NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. *Lancet.* 1986; 2: 996-99.
226. Cawthorn SJ; Paruns DV; Gibbs NM. Extent of mesorectal spread and involvement of lateral resection margins as prognostic factors after surgery for rectal cancer. *Lancet.* 1990; 335: 1055-59
227. Wolmark N; Fisher B. An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal ans sphincter-saving resection in Dukes' B and C rectal carcinoma: A report of the NSABP clinical trials. *Ann Surg.* 1986; 204: 480-89.
228. Hidalgo M; Moreno E; Figueroa JM; García I; Ibáñez J; Palma F. Cirugía del cáncer de recto. *Rev Esp Enf Digest.* 1989; 76 (6-II): 670-76.
229. Wilson SM; Beamrs OH. The curative treatment of carcinoma of the rectosigmoid and rectum. *Ann Surg.* 1976; 183: 556-65.
230. McDermott FT; Hughes ESR; Phil E; Milne BR; Prige AB. Long-term results of restorative resections and total excision for carcinoma of the middle third of the rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1982; 154: 833-37.
231. Pollet WG; Nicholls R.J. The relationship between the extent of distal clearance ans survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg.* 1983; 198: 159-63.
232. Phillips QKS; Hittinger R; Bleovsky L; Fry J; Fielding LP. Large bowel cancer: surgical pathology and it's relationship to survival. *Br J Surg.* 1984; 71: 604-10.
233. Pezim ME; Nicholls RJ. Survival after high or low ligation of the inferior mesenteric during curative surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 1984; 200: 729-33.

- 234. Glass RE; Ritchie JK; Thompson HR; Mann CV.** The results of surgical treatment of cancer of the rectum by radical resection and extended abdomino-iliac lymphadenectomy. *Br J Surg.* 1985; 72: 599-601.
- 235. Enker WE; Heilweil M; Hertz RL.** En block pelvic lymphadenectomy and sphincter preservation in the surgical management of rectal cancer. *Ann Surg.* 1986; 203: 426-33.
- 236. Morikawa E; Yasutomi M; Shindou K; Matsuda T; Mori N; Hida J; Kubo R; Kitaoka M; Nakamura M; Fujimoto K.** Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37: 219-23.
- 237. Moriya Y; Hojo K; Sawada T; Koyama Y.** Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. *Dis Col Rectum.* 1989; 32: 307-15.
- 238. Harnsberger JR; Vernava VM 3rd; Longo WE.** Radical abdominopelvic lymphadenectomy: historic perspective and current role in the surgical management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37: 73-87.
- 239. Leggeri A; Roseano M; Balani A; Turollo A.** Lumboaortic and iliac lymphadenectomy: what is the role today? *Dis Colon Rectum.* 1994; 37(2 Suppl): S54-61.
- 240. Di Matteo G; Mascagni D; Lentini A; Tarroni D; Filippini A.** Advances in rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37(2 Suppl): S50-3.
- 241. Heald RF; Ryall RDH.** Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1986; 2: 1479-82.
- 242. Ortiz H.** La radioterapia como tratamiento coadyuvante del carcinoma rectal. *Cir Esp.* 1995; 58: 187-88.

243. Landmann DD; Fazio VW; Lavery IC; Weakley FL; Jagelman DG. En bloc resection for contiguous upper abdominal invasion by adenocarcinoma of the colon. *Dis Colon Rectum*. 1989;32: 669-72.
244. Fazio VW; Tjandra JJ. Primary therapy of carcinoma of the large bowel. *World J Surg*. 1991; 15: 568-75.
245. Corman ML. Principles of surgical technique in the treatment of carcinoma of the large bowel. *World J Surg*. 1991; 15: 592-96.
246. Ramaroson C; Manouvrier JL; Scotté M; Leblanc I; Michot F; Teniere P. Attitude pratique devant les perforations tumorales des cancers du colon. *J Chir*. 1994; 131: 347-50.
247. Rouffet F; Hay JM; Vacher B; Fingerhut A; Elhadad A; Flamant Y; Mathon C; Gainanat Y. Curative resection for left colonic carcinoma: hemicolectomy Vs. segmental colectomy. A prospective, controlled, multicenter trial. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37: 651-59.
248. Rouffet F; Mathon C; Ven Droux J. Etendue de l'exerese colique dans le traitement curatif des cancers du colon gauche. Hemiccolectomie gauche ou colectomie segmentaire? Essai prospectif multicentrique controle. *Chirurgie*. 1990; 116: 419-24.
249. Stearns MW; Deddish NP. Five-year results of abdomino-pelvic lymph node dissection for carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum*. 1959; 2: 169-72.
250. Leo E; Belli F; Baldini MT; Vitellaro M; Mascheroni L; Andreola S; Bellomi M; Zucali R. New perspective in the treatment of low rectal cancer: total rectal resection and coloendoanal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37(2 Suppl): S62-8.
251. Hidalgo M; Moreno E; Figueroa JM; García I; Ibáñez J; Palma F; Rico P; Palomo JC. Cirugía del recto. Estado actual. *En Actualizaciones en cirugía del aparato digestivo*. Edit. Jarpyo. Editor: E. Moreno González. Madrid. 1990: 265-75.

252. Paty PB; Enker WE; Cohen AM; Lauwers GY. Treatment of rectal cancer by low anterior resection with coloanal anastomosis. *Ann Surg.* 1994; 219: 365-73.
253. Samama G; Brefort JL; Faure A; Giradr A. Cancers du colon gauche en occlusion. Traitement par colectomie sub-total avec anastomosis ileo-sigmoïdienne immediate. *Presse Medicale.* 1986; 15: 2070-71.
254. Dudley HAF; Radcliffe AG; McGeeham D. Intraoperative irrigation of the large intestines. *Surg Gynecol Obstet.* 1980; 67: 80-1.
255. Radcliffe AG; Dudley HAF. Intraoperative antegrade irrigation of the large intestines. *Surg Gynecol Obstet.* 1983; 156: 721-23.
256. Koruth NM; Krukowki ZH; Youngson GG. Intraoperative colonic irrigation in the management of left-sided large bowel emergencies. *Br J Surg.* 1985; 72: 708-11.
257. Day TK; Bates T. Obstructing and perforated carcinoma of the left colon treated by resection and the formation of a double colostomy. *Br J Surg.* 1984; 71: 558-60.
258. Sosa JL; Sleeman D; Puente I; McKenney MG; Hartmann R. Laparoscopic-assisted colostomy closure after Hartmann's procedure. *Dis Col Rectum.* 1994; 37: 149-52.
259. Fielding LP; Wells BW. Large bowel obstruction: Survival after curative resection for carcinoma. *Proc R Soc Med.* 1973; 66: 683-89.
260. Vigder L; Tzur N; Huber M. Management of obstructive carcinoma of the left colon. *Arch Surg.* 1985; 120: 825-28.
261. Lacy AM; Garcí-Valdecasas JC; Taurá E; Piqué JM; Bordas JM; Campo E; Grande L; Fuster J; Andrade E; Cugat E; González FX; Delgado S; Visa J. Estudio comparativo con cirugía convencional y cirugía asistida por laparoscopia en el cáncer de colon. *Cir Esp.* 1995; 57: 236-39.

262. Milsom JW; Lavery IC; Church JM; Stolfi VM; Fazio VW. Use of laparoscopic techniques in colorectal surgery. Preliminary study. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37: 215-18.
263. Lacy AM; Garcí-Valdecasas JC; Grande L; Fuster J; Visa J. Cirugía laparoscópica del colon y el recto. *Gastroenterol Hepatol*. 1994; 17: 559-64.
264. Trias M; Targarona EM; Cáceres JP; Novell F; Taurá P. Amputación bdominoperieneal del recto asistida por laparoscopia. *Cir Esp*. 1994. 55: 85-94.
265. Nduka CC; Morson JRT; Menzies N; Darzi A. Abdominal wall metastasis following laparoscopy. *Br J Surg*. 1994; 81: 648-52.
266. Targarona EM; Martínez J; Balagué C; Trías M. Abdominal wall metastasis following laparoscopy. *Br J Surg*. 1994; 81: 1.547-48.
267. Cuschieri A. Whither minimal access surgery: tribulations and expectations. *Am J Surg*. 1995; 169: 9-19.
268. Trias M; Targarona EM. Cirugía laparoscópica y cáncer digestivo. *Cir Esp*. 1996; 59: 189-90.
269. Whiteway J; Nichols RJ; Morson BC. The role of surgical local excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg*. 1985; 72: 694-97.
270. Killingback MJ. Indications for local excision of rectal cancer. *Br J Surg*. 1985; 72 (Suppl): S54-6.
271. Smoczkievick M; Koscinski T; Marciniak R; Szmaja J; Wierzbiński T. L'excision locale des cancers de l'ampoule rectal. Indications et resultats. *J Chir*. 1994; 131(8-9): 378-80.
272. Stipa S; Chiavellati L; Nicolanti V; Stipa F. Microscopic endoluminal tumorectomy. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37(2 Suppl): S81-5.
273. Morson BJ. Histologic criteria for local excision. *Br J Surg*. 1985; 72 (Suppl): S53-4.

274. Gerard A; Pector J; Ferreira J. Local excision as conservative treatment for small rectal cancer. *Euro J Surg Oncol.* 1989; 15: 544-46.
275. Crigg M; McDermott FT; Phil EA. Curative local excision in the management of carcinoma of the rectum. *Dis Col Rectum.* 1983; 26: 149-51.
276. Hegar TH; Gall FP; Hermanek P. Local excision of cancer the rectum. *Dis Col Rectum.* 1983; 26: 149-51.
277. DeCosse JJ; Wong RJ; Quan SH. Conservative treatment of distal rectal cancer by local excision. *Cancer.* 1989; 63: 219-23.
278. Heberer C; Denecke H; Demmel N. Local procedures in the management of rectal cancer. *World J Surg.* 1987; 11: 499-503.
279. Graham RA; Garsney L; Jessup JM. Local excision of rectal carcinoma. *Am J Surg.* 1990; 160: 306-08.
280. Brown SG; Barr H; Matthewson. Endoscopic treatment of inoperable colorectal cancers with the Nd-YAG laser. *Br J Surg.* 1986; 73: 949-72.
281. Tamberg KG; Moller PH. Palliation of colorectal cancer with the Nd-YAG laser. *Eur J Surg.* 1991; 157: 57-60.
282. Schulze S; Lyng KM. Palliation of rectosigmoid neoplasms with Nd: YAG laser treatment. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37: 882-84.
283. Barr H; Krasner N; Boulos PB; Chatlani P; Bown SG. Photodynamic therapy foe colorectal cancer: a quantitative pilot study. *Br J Surg.* 1990; 77: 93-6.
284. Payne-James J; Rogers J; Misiewick G; Loft D; Silk D. Advanced rectal cancer. *BMJ.* 1990; 300: 746 (Letter).
285. Lason ALL; Ekelund GR; Lindstrom CG. Recurrence risk after stapled anastomosis for rectal carcinoma. *Acta Chir Scan.* 1984; 150: 85-9.

286. Church JM; Raudikivi PJ; Mill BN. The surgical anatomy of the rectum. A review with particular reference to the hazards of rectal mobilisation. *Int J Colorectal Dis.* 1987; 2: 158-66.
287. Bokey EL; Chapuis PH; Hughes WJ; Koorey SG; Dunn D. Local recurrence following anterior resection for carcinoma of the rectum with stapled anastomosis. *Acta Chir Scand.* 1984; 150: 683-86.
288. Jeekal J. Can radical improve surgery in colorectal cancer? *World J Surg.* 1987; 11: 412-14.
289. Cohen AM; Tremiterra S; Candela F; Thaler HT; Sigurdson ER. Prognosis of node-positive colon cancer. *Cancer* 1991; 67: 1859-61.
290. King RM; Beart RW; McIlrath DC. Colovesical and rectovesical fistulas. *Arch Surg.* 1982; 117: 680-83.
291. Hunter JA; Ryan JA; Schultz P. En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. *Am J Surg.* 1987; 154: 67-71.
292. Durdey P; Willians SN. The effect of malignant and inflammatory fixation of rectal carcinoma on prognosis after rectal excision. *Br J Surg.* 1984; 71: 787-90.
293. Cerdán FJ; Díez M; Martínez S; Moreno G; Torres J; Balibrea JL. Resultados tras resección radical ampliada por carcinoma colorrectal localmente avanzado. *Rev Esp Enf Digest.* 1994; 85: 435-39.
294. Eisemberg SB; Kraybill WG; Lopez MJ. Long-term results of surgical resection of locally advanced colorectal carcinoma. *Surgery.* 1990; 108: 779-86.
295. Orkin BA; Dozois RR; Beart RW; Patterson DE; Gunderson LL; Ilstrup DM. Extended resection for locally advanced primary adenocarcinoma of the rectum. *Dis Col Rectum.* 1989; 32: 286-92.
296. Fielding LP; Wells BW. Survival after primary and after staged resection for large bowel obstruction caused by cancer. *Br J Surg.* 1974; 61: 16-8.

297. Welch JP; Donaldson. Management of severe obstruction of the large bowel due to malignant disease. *Am J Surg.* 1974; 127: 492-98.
298. Buetcher HJ; Boustany C; Cailouette R; Cohn I. Surggical managenemt of the acutely obstructed colon. *Am J Surg.* 1988; 165: 163-68.
299. Kelley WE; Brown PW; Lawrence W. Penetrating, obstructing and perforating carcinomas of the colon and rectum. *Arc Surg.* 1981; 116: 381-84.
300. Peloquin AB. Factors influencing survival with complete obstrucction and free perforation of colorectal cancers. *Dis Col Rectum.* 1975; 18: 11-21.
301. Turunen MJ. Colorectal cancer obstruction: a challenge to improve prognosis. *Ann Chir Gynecol.* 1983; 72: 317-23.
302. Kromborg O; Backer O; Sprechler M. Acute obstruction in cancer of the colon and rectum. *Dis Col Rectum.* 1975; 18: 22-7.
303. De Vega DS; Martínez R; Martínez-Piñeiro J; Sánchez F; Tamames S. Handsewn Vs. machanical suture in colorectal cancer surgery. Prospective study. *In proceedings of 4th World Congress International Gastro-Surgical Club.* Edit. E. Moreno, JL Balibrea. Ed. Jarpyo. Madrid. 1994: 399-401.
304. Rico E; Moreno E; Mansilla D; Gómez R; Santoyo J; Escudero C; Loinaz C; Hidalgo M. Sutura mecánica en cirugía del cáncer de recto. *En Actualizaciones en cirugía del aparato digestivo.* Ed. Jarpyo. Edit. E. Moreno González. Madrid. 1990: 261-64.
305. Beart RW; Kelly KA. Randomised prospective evaluation of EEA stapler for colorectal anastomoses. *Am J Surg.* 1981; 141: 143-47.
306. Adloff M; Arnaud JP; Beehary S. Stapled Vs. sutured colorectal anastomoses. *Arch Surg.* 1980; 115: 1436-38.
307. Brennan SS; Pickford IR; Evans M; Pollock AV. Staples or sutures for colonic anastomoses. A controlled clinical trial. *Br J Surg.* 1982; 69: 722-24.

308. McGinn FP; Gartell PC; Clifford PC; Bruton FJ. Staples or sutures for low colo-rectal anastomoses: a prospective randomised trial. *Br J Surg.* 1985; 72: 603-05.
309. Everett WG; Friend PJ; Forty J. Comparison of stapling and hand-suture for left-sided large bowel anstomoses. *Br J Surg.* 1986; 73: 345-48.
310. Anderberg B; Enblad P; Sjodhal R; Wetterfors. Recurrent rectal carcinoma after anterior resection and rectal stapling. *Br J Surg.* 1983; 70: 1-4.
311. Hurts PA; Prout WG; Kelly JM; Bannister JJ; Walker RT. Local recurrence after low anterior resection using the staple gun. *Br J Surg.* 1982; 69: 275-6.
312. Rosen CB; Beart RW Jr; Ilstrup DM. Local recurrence of rectal carcinoma after hand-sewn ans stapled anastomoses. *Dis colon Rectum.* 1985; 28: 305-9.
313. Reid JDS; Robins RE; Atkinson KG. Pelvic recurrence after anterior resection and EEA stapling anastomosis for potentially curable carcinoma of the rectum. *Am J Surg.* 1984; 147: 629-32.
314. Bisgaard C; Svanholm H; Jensen AS. Recurrent carcinoma after low anterior resection of the rectum using the EEA staple gun. *Acta Chir Scand.* 1986; 152: 157-60.
315. Karanjia ND; Heald RJ. Stapled anastomoses and colon cancer recurrence. *Lancet.* 1992; 340: 449.
316. Russello D; Di Stefano A; Succi L; Scala R; Puzzo L; Panebianco V; Guastella T; Latteri F. La chirurgia delle neoplasie del retto inferiore. Surgery in neoplasms of the low rectum. Analysis of the Knight-Griffen technique. *Minerva Chir.* 1994; 49: 253-57.
317. Akyol AM; McGrgor JR; Galloway DJ; Murray G; George WD. Recurrence of colorectal cancer after sutured and stapled large bowel. *Br J Surg.* 1991; 78: 1297-1300.

318. Rubbini M; Vettorello GF; Guerrera C. A prospective study of local recurrence after resection and staple anastomosis in 183 patients with rectal cancer. *Dis Col Rectum*. 1990; 33: 117-21.
319. Michelasi F; Vancucci L; Ayala JJ; Chappel R; Goldberg R; Block GE. Local recurrence after curative resection of colorectal adenocarcinoma. *Surgery*. 1990; 108: 787-93.
320. Umpleby HC; Fermor B; Symes MO; Willianson RCN. Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. *Br J Surg*. 1984; 71: 659-63.
321. Southwick HW; Harridge WL; Cole WH. Recurrence at the suture line following resection for carcinoma of the colon. *Am J Surg*. 1962; 103: 86-9.
322. Gertsch P; Baer HU; Kraft R; Madden GJ; Altermatt HJ. Malignant cells are collected on circular staplers. *Dis Col Rectum* 1992; 35: 238-41.
323. Kaplan E, Meyer P. Non parametric estimation for incomplete observation. *J Amer Stat Assoc*. 1958; 53: 457-81.
324. Norgen J; Svensson JO. Anal implantation metastasis from adenocarcinoma of the sigmoid colon and rectum: a risk when performing resection with EEA stapler? *Br J Surg*. 1985; 72: 602-04.
325. O'Dwyer P; Ravikumar TS; Steele G Jr. Serum dependent variability in the adherence of tumour cells to surgical sutures. *Br J Surg*. 1985; 72: 466-69.
326. McGregor JR; Galloway DJ; McCulloch P; George WD. Anastomotic suture materials and implantation metastasis: an experimental study. *Br J Surg*. 1989; 76: 331-34.
327. Burrows L; Tartter P. Effect of blood transfusion on colonic malignancy recurrence rate. *Lancet*. 1982; 2: 662-64.

328. Jensen LS; Andersen A; Fistrup SC. Comparison of one dose vs. three doses of prophylactic antibiotics and the influence of blood transfusion on infectious complications in acute or elective colorectal surgery. *Br J Surg.* 1990; 77: 513-18.
329. Wobbes TH; Bemmelmans BLH; Kuijpers JHC. Risk of postoperative septic complications after abdominal treatment in relation to operative blood transfusion. *Surg Gynecol Obstet.* 1990; 171: 59-62.
330. Vignali A; Braga M; Radeali G; Di Carlo V. The impact of blood transfusion on development of postoperative infections in colon cancer patients. *Res Surg.* 1993; 5: 176-80.
331. Tartter PI. Blood transfusion in colorectal cancer surgery. *Br J Surg.* 1988; 75: 792-98.
332. Tartter PI; Quintero S; Barron DM. Preoperative blood transfusion associated with infectious complications after colorectal cancer operations. *Am J Surg.* 1986; 152: 479-82.
333. Tadros T; Wobbes T; Hendriks T. Blood transfusion impairs the healing of experimental intestinal anastomoses. *Ann Surg.* 1992; 215: 276-81.
334. Parrot NR; Lennart TWJ; Taylor RM. Effect of preoperative blood transfusion on recurrence colorectal cancer. *Br J Surg.* 1986; 73: 970-73.
335. Marsh JC; Donnan PT; Harmer-Hodges DW. Association between transfusion with plasma and the recurrence of colorectal carcinoma. *Br J Surg.* 1990; 77: 623-26.
336. Tartter PI; Steimberg B; Barron DM; Martinelli G. The prognostic significance of natural killer cytotoxicity in patients with colorectal cancer. *Arch Surg.* 1987; 122: 1264-68.
337. Elorza JL; Palomar M; Tubia J. Recidiva del cáncer colorrectal y transfusión sanguínea. *Rev Esp Enf Digest.* 1992; 82: 150-53.

338. Lawrence RJ; Cooper AJ; Loizidou M; Alexander P; Taylor T. Trnasfusiones de sangre y recidiva del cáncer colorrectal: el papel de los factores de crecimiento derivados de las plaquetas. *Br J Surg (ed esp)*. 1990; 77: 1106-19.
339. Beynon J; Davies PW; Billings PJ. Perioperative blood transfusion increase the risk of recurrence in colorectal cancer. *Dis Col Rectum*. 1989; 32: 975-79.
340. Wobbes TH; Joosen KHG; Kuijpers JHC. The effect of packed cells and whole blood transfusion on survival after curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Col Rectum*. 1989; 32: 743-48.
341. Blumberg N; Heal J; Chuang C. Further evidence supporting a cause and effect relationship between blood transfusion and earlier cancer recurrence. *Ann Surg*. 1988; 207: 410-15.
342. Francis DMA. Relationship between blood transfusion and tumour behaviour. *Br J Surg*. 1991; 78: 1420-28.
343. Stephenson KR; Steimberg SM; Hughes KS. Preoperative blood transfusion are associated with decrease time to recurrence and decreased survival after resection of colorectal liver matastases. *Ann Surg*. 1988; 208: 679-87.
344. Sibbering DM; Locker AP; Hardcastle JD; Armitage NC. Blood transfusion and survival in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37: 358-63.
345. Braga M; Baccari P; Di Palo S. Effectiveness of perioperative short-term antibiotic prophylaxix in reducing surgical risk induced by malnutrition and anergy. *Acta Chir Scand*. 1990; 157: 751-57.
346. Weiden PL; Bean MA; Scultz P. Perioperative blood transfusion does not increase the risk of colorectal cancer recurrence. *Cancer*. 1987; 60: 870-74.
347. Spence RK; Carson JA; Poses R. Elective surgery without transfusion: influence of preoperative haemoglobin level and blood loo on mortality. *Am J Surg*. 1990; 159: 320-23.

348. Fucini C; Bandettini L; D'Elia M. Are postoperative fever and or septic complications prognostic factor in colorectal cancer resected for cure? *Dis Col Rectum*. 1985; 28: 94-5.
349. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990; 264: 1444-50.
350. Metzger U. Adjuvant therapy for colorectal carcinoma. *World J Surg*. 1991; 15: 576-82.
351. Lopez M. Adjuvant therapy of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37(2 Suppl): S86-91.
352. Marsh JC. Is there a role for adjuvant therapy in bowel cancer? *J Clin Gastroenterol*. 1994; 18: 184-88.
353. Molls M; Fink U. Preoperative radiotherapy +/- chemotherapy in rectal cancer. *Ann Oncol*. 1994; 5 (Suppl 3): S105-13.
354. NCI Newsletter. Adjuvant therapy of rectal cancer. 3/1991. Citado por Schmoll HJ. In "Colorectal carcinoma: current problems and future perspectives". *Ann Oncol*. 1994; Suppl 3P:115-21.
355. Gerard A; Buyse M; Nordlinger B. Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer: final results of a randomised study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Ann Surg*. 1988; 208: 606-12.
356. Sun XF; Cartensen JM; Zhang H. Prognostic significance of cytomasmic p53 oncogen in colorectal adenocarcinoma. *Lancet*. 1993; 340: 1369-73.
357. Wolf J; Bartal AH; Saric O. Monoclonal antibody 31.1 may differenciate indolent from aggressive colon cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 1993; 34 (abstract): 2696.

358. Kanemaya M; Imaoka S; Iwanaga T. MUC1 mucin expression in colorectal carcinomas: Relation to tumour progression and metastases. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1993; 34: (Abstrac) 163.
359. O'Connell M; Schaid DJ; Ganju V. Current status of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. Can molecular markers play a role in predigting prognosis. *Cancer.* 1992; 70: 1732-39.
360. Stallmach A; von Lampe B; Orzeschowki HD. Der verlust der fibronektinrezepr expression wahrend der malignen transformation in kolon resultier in einer gesteigerten tumorigenitat von ephitelzellen. *Med Klinik.* 1993; 88: 175-80.
361. De Vita G; Barba P; Odartchenko N. Expression of homeobox-containing genes in primary and metastatic colorectal cancer. *Euro J Cancer.* 1993; 29 A: 887-93.
362. Wang L; Patel U; Gosh L. Mutation in the nm 23 gene is associated with metastases in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1993; 33: 717-20.
363. Sidransky D; Tugin T; Hamilton SR. Identification of ras oncogene in the stool of patients with curable colorectal tumours. *Science.* 1992; 256: 668-70.
364. Ogata Y; Morodomi T; Isomoto H. Alternative expression of matrix metalloproteinase-9 (92 kDa gelatinase/type N collagenase) during colorectal tumour development. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1993; 34: (Abstrac) 465.
365. Issa JP; Vertino PM; Wu J. Increased cytosine DNA-metyltransferase activity during colon cancer progression. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85: 1235-40.
366. Moertel CG; Fleming TR; MacDonald JS. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon cancer. *New Engl J Med.* 1990; 322: 352-58.
367. Díaz-Rubio E; Martín M; González JL. Avances en el tratamiento del cáncer colorectal avanzado. *En Controversias en Oncología.* Díaz-Rubio E; Cortés H; Estapé J; y cols. Ed. Doyma. Barcelona. 1991: 7-18

- 368. Brower M; Asbury R; Kramer K.** Adjuvant chemotherapy for colorectal cancer in the elderly: population based experience. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1993; 12: 195-99.
- 369. Forman WB.** The role of chemotherapy and adjuvant therapy in the management of colorectal cancer. *Cancer.* 1994; 74: 2151-53.
- 370. Windle R; Bell PRF; Shaw D.** Five year results of a randomised trial of adjuvant 5-FU and levamisole in colorectal cancer. *Br J Surg.* 1987; 74: 569-71.
- 371. Gastrointestinal Tumour Study Group.** Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med.* 1986; 315: 1294-95.
- 372. Beart RW.** Prevention and management of recurrent rectal cancer. *World J Surg.* 1991; 15: 589-91.
- 373. Arnaud JP; Buyse M; Nordlinger B.** Adjuvant therapy of poor prognostic colon with levamisole: results of EORTC double-blind randomised clinical trial. *Br J Surg.* 1989; 76: 284-89.
- 374. Khone-Wompner CH; Schoffski P; Schmoll J.** Adjuvant therapy for colon adenocarcinoma: current status of clinical investigation. *Ann Oncol.* 1994; 5 (Suppl 3): S97-104.
- 375. Gastrointestinal Tumour Study Group.** Adjuvant therapy of colon cancer: Results of a prospective randomised trial. *N Engl J Med.* 1984; 310: 737-40.
- 376. De Llano Rodriguez I; Rodrigo Sáez L; Prados Cano D; Scheleiman Helabi H.** Papel de la quimioterapia y radioterapia en el tratamiento del cáncer de colon y recto. *Rev Esp Enf Ap Digest.* 1989; 75: 519-26.
- 377. DeCian F; Bachi V; Mondini G; Gramegna A; Simoni G; Esposito M; Civalleri D.** Pelvic perfusion in the adjuvant therapy of locally advanced rectal cancer. Feasibility trial and initial clinical experience. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37(2 Suppl): S106-14.

378. Sugarbaker PH. A perspective on clinical research strategies in carcinoma of the large bowel. *World J Surg.* 1991; 15: 609-16.
379. Grau de Castro JJ; Estapé J. Quimioterapia complementaria en el cáncer colorrectal. *En Controversias en Oncología. Díaz-Rubio E; Cortés H; Estapé J; y cols. Ed. Doyma. Barcelona. 1991: 63-72*
380. Farniok KE; Levitt SH. The role of radiation therapy in the treatment of colorectal cancer. Implications for the older patient. *Cancer.* 1994; 74(7 Suppl): 2154-59.
381. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal cancer. *Cancer.* 1990; 66: 49-55.
382. Holm T; Cedermark B; Rutqvist LE. Recidiva local del adenocarcinoma rectal tras la cirugía "curativa" con y sin radioterapia. *Br J Surg (Ed. Esp).* 1994; 81: 452-55.
383. Roswit B; Higinns GA; Keehn RL. Preoperative irradiation for carcinoma of the rectum and rectosigmoid colon: report of a national Veterans Administration randomised study. *Cancer.* 1975; 35: 1597-602.
384. Higgins GA; Humphrey EW; Dwight RW. Preoperative radiation and surgery for cancer of the rectum: Veterans Administration Surgical Oncology Group Trial II. *Cancer.* 1986; 58: 352-59.
385. Cohen AM; Minsky, BD. Aggressive surgical management of locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Dis Col Rectum.* 1990; 33:432-38.
386. Pahlman L; Glimelius B. Preoperative and postoperative radiotherapy and rectal cancer. *World J Surg.* 1992; 16: 858-65.
387. Dosoretz DE; Gunderson LL; Hedberg S. Preoperative irradiation for unresectable rectal and rectosigmoid carcinoma. *Cancer.* 1983; 523: 814-18.

388. Marks G; Mohiuddin M; Eitan A; Masoni L; Rakinic J. High dose preoperative radiation and radical sphincter-saving surgery for rectal cancer. *Arch Surg.* 1991; 126: 1534-40.
389. Nauta RN; Stablein DM; Holyoke DE. Survival of patients with stage B2. Colon carcinoma. The gastrointestinal tumour study group experience. *Arch Surg.* 1989; 124: 180-82.
390. James RD; Haboubi N; Path FRC. Prognostic factors in colorectal carcinoma treated by preoperative radiotherapy and immediate surgery. *Dis Col Rectum.* 1991; 34: 546-51.
391. Medical Research Council. A trial preoperative radiotherapy in the management of operable rectal cancer. *Br J Surg.* 1982; 69: 513-19.
392. Rafaelsen SR; Kromborg TR; Fenger C. Echo pattern of lymph nodes in colorectal cancer: an in vitro study. *Br J Radiol.* 1992; 65: 218-20.
393. Schaldenbrand JD; Siders DB; Zainea GG; Thieme T. Preoperative radiotherapy for locally advanced carcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlative review. *Dis Col Rectum.* 1992; 35: 16-23.
394. Hoffman JP; Lanciano R; Carp NZ; Merrick MA; Rosenblum NG; Hogan WM; Sigurdson ER; Litwin S; Eisenberg BL. Morbidity after intraperitoneal insertion of saline-filled tissue expanders for small bowel exclusion from radiotherapy treatment fields: a prospective four year experience with 34 patients. *Am Surg.* 1994; 60: 473-82.
395. Tepper JE; Cohen AM; Wood WC. Intraoperative electron beam radiotherapy in the treatment of unresectable rectal carcinoma. *Arch Surg.* 1986; 121: 421-23.
396. Papillon J. Surgical adjuvant therapy for rectal cancer: present options. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37: 144-48.

397. Pahlman L; Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma: report from a randomised multicenter trial. *Ann Surg.* 1990; 211: 187-91.
398. Bentzen SM; Balslev Y; Pedersen M. Blood transfusion and prognosis in Dukes' B and C colorectal cancer. *Euro J cancer.* 1990; 26: 457-60.
399. Douglass HO; Moertel CG; Mayer RJ. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N Engl J Med.* 1986; 315: 1294-95.
400. Fisher B; Wolmark N; Rockette H. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NASBP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988; 80: 21-4.
401. Gastrointestinal Tumour Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *New Engl J Med.* 1985; 312: 1465-72.
402. Botti C; Cosimelli M; Impiombato FA; Giannarelli D; Casaldi V; Wappner G; Consolo S; Casale V; Cavaliere R. Improved local control and survival with the "sandwich" technique of pelvic radiotherapy for resectable rectal cancer. A retrospective, multivariate analysis. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37(2 Suppl): S6-15.
403. Cohen AM; Shank B; Friedman MA. Colorectal cancer. In Cancer. Principles and Practice of Oncology. De Vita VT; Hellman S; Rosenberg SA. (eds) JB Lippincott Company. Philadelphia. 1989: 895.
404. Mayer RJ; O'Connell MJ; Tepper JE; Wolmark N. Status of adjuvant therapy for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1989; 81: 1359-62.
405. Gunderson LL; Dosoretz DE; Hedberg SE; Blitzer PH; Rodkey G. Low dose preoperative irradiation, surgery and elective postoperative radiation therapy for resectable rectum and rectosigmoid carcinoma. *Cancer.* 1983; 52: 446-51.
406. Kopelson G. Adjuvant postoperative radiation therapy for colorectal carcinoma above the peritoneal reflection. *Cancer.* 1983; 52: 633-36.

407. Pahlman L; Glimelius B. Local recurrence after surgical treatment for colorectal carcinoma. *Acta Chir Scand*. 1984; 150: 313-35.
408. Rich T; Gunderson L; Lew R . Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer*. 1983; 52: 1317-29.
409. Sischy B. The place of radiotherapy in the management of rectal adenocarcinoma. *Cancer*. 1982; 50: 2631-37.
410. Neville R; Fielding LP; Amendola C. Local tumour recurrence after curative resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1987; 30:12-14.
411. Beart RW; Metzger PP; O'Connell JJ; Schutt AJ. Postoperative screening of patients with carcinoma of the colon. *Dis Colon Rectum*. 1981; 24: 585-87.
412. Schiessel R; Wunderlich M; Herbst F. Local recurrence of colorectal cancer: Effect of early detection and aggressive surgery. *Br J Surg*. 1986; 73: 342-44.
413. Mendenhall WM; Bland HI; Pfaff WW. Initially unresectable rectal adenocarcinoma treated with preoperative irradiation and surgery. *Ann Surg*. 1986; 205: 41-4.
414. Taylor RE; Kerr GR; Arnotr SJ. External beam radiotherapy for rectal adenocarcinoma. *Br J Surg*. 1987; 74: 455-59.
415. Ghossein NA; Samala EC; Alpert S. Elective postoperative radiotherapy after incomplete resection of colorectal cancer. *Dis Col Rectum*. 1981; 24: 252-56.
416. Puthawala AA; Syed AMM; Gates TC; McNamara C. Definitive treatment of extensive anorectal carcinoma by external and interstitial irradiation. *Cancer*. 1982; 50: 1746-50.
417. Krooh JE; Moertel CG; Gunderson LL. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991; 324: 709-15.

- 418. Frasci G; Leone F; Monaco M; Cremone L; Sapio U; Faiella F; Espinosa A; Persico G.** 5-Fluorouracil-interferon-alpha 2b adjuvant treatment of Dukes C colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37: 643-50.
- 419. Hoover HC Jr; Brandhorst JS; Peters LC; Surdyke MG; Takeshita Y; Madariaga J; Muenz LR; Hanna MG Jr.** Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6.5-year median follow-up of a phase III prospectively randomised trial. *J Clin Oncol*. 1993; 11: 390-99.
- 420. Wadler S; Schwartz EL.** Antineoplastic activity of the combination of interferon and cytotoxic agents against experimental and human malignancies. A review. *Cancer Res*. 1990; 50: 3473-86.
- 421. Greem JL; McAtee N; Murphy RF.** A pilor study of interferon $\alpha 2A$ in combination with fluorouracil plus high dose leucovorin in metastatic gastrointestinal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 1811-20.
- 422. Hanna MG Jr; Peters LC.** Specific immunotherapy of established visceral metastases by BCG-tumour cell vaccine alone or as an adjuvant to surgery. *Cancer*. 1978; 42: 2613-25.
- 423. Kohl NE; Mosser SD; Solms SJ.** Selective inhibition of ras-dependent transformation by a farnesyltranssferase inhibitor. *Science*. 1993; 260: 1934-37.
- 424. Dorudi S; Northover JMA; Vile RG.** Gene transfer therapy in cancer. *Br J Surg*. 1993; 80: 566-72.
- 425. Eisemberg B; Decosse JJ; Harford F; Michalack J.** Carcinoma of the colon and rectum: the natural history review in 1704 patients. *Cancer*. 1982; 49:1131-34.
- 426. Hojo K; Koyama Y.** Postoperative follow-up studies on cancer of the colon and rectum. *Am J Surg*. 1982; 143: 293-95.
- 427. Sugarbaker PH; Gunderson LL; Wittes RE.** Colorectal cancer. In *Cancer. Principes and Practice of Oncology*. De Vita VT; Hellman S; Rosenberg SA. (eds) JB Lippincott Company. Philadelphia. 1989.

428. Miller W; Ora D; Gaccot G. Absence of a relationship of size of primary colon carcinoma with metastasis and survival. *Clin Exp Metast.* 1985; 3: 189-96.
429. Steimberg SM; Barwick KW; Stablein DM. Importance of tumour pathology and morphology in patients with surgically resected colon cancer. *Cancer.* 1986; 58: 1340-45.
430. Wolmark N; Fisher ER; Wieand HS et al. The relationship of depth of penetration and tumor size to the number of positive nodes in Dukes C colorectal cancer. *Cancer.* 1984; 53: 2707-10.
431. Wolmark N; Cruz Y; Fisher B. Tumor size and regional lymph nodes metastasis in colorectal cancer. A preliminary analysis from N.A.S.B.P. clinical trials. *Cancer.* 1983. 51: 1315-22.
432. Olson RM; Perencevich NP; Malcolm AW; Chaffey JT; Wilson RT. Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer.* 1980; 45: 2969-74.
433. Jass JR; Love S; Northover J. A new prognostic classification for rectal cancer. *Lancet.* 1987; 1): 1303-06.
434. Jass J; Morson BC. Reporting colorectal cancer. *J Clin Pathol.* 1987; 40: 1016-23.
435. Jass JR; Atkin WS; Cuzick J. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology.* 1986; 10: 437-59.
436. Cohen AM; Wood WC; Gunderson LL. Pathological studies in rectal cancer. *Cancer.* 1980; 45: 2965-68.
437. Vadala G; Altamore S; Mauceri M; Roveccio S; Benfatto G; Adamo V. I tumori sincroni del colon. *Minerva Chir.* 1994; 49: 129-32.

438. Reilly JC; Rusin LC; Theuerkauf FJ. Colonoscopy: it's role in cancer of the colon and rectum. *Dis Col Rectum*. 1982; 25: 532-38.
439. Masvidal R; Codina A; Farrés R; Alcobilla E; Gómez F; Gironés J. Carcinomas sincrónicos de colon y recto. *Rev Esp Enf Digest*. 1993; 84: 231-34.
440. Feliu X; Ferrer J; Encinas X; Poveda S. Carcinoma múltiple de colon y recto. *Colo-proctology*. 1994; Vol. X: 13-18
441. Finan PJ; Ritchie JK; Hawley PR. Synchronous and early metachronous carcinomas of the colon and rectum. *Br J Surg*. 1987; 74: 945-47.
442. Slater G; Aufses AH; Szporn A. Synchronous carcinomas of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 1990; 171: 283-87.
443. Adloff M; Arnaud JP; Bergamaschi R; Schoegel M. Synchronous carcinoma of the colon and rectum: prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg*. 1989; 157: 299-302.
444. Brullet E; Montané JM; Bombardó J; Bonfill X; Nogué M; Bordas JM. Intraoperative colonoscopy in patients with colorectal cancer. *Br J Surg*. 1992; 1376-78.
445. Evers BM; Mullins RJ; Matthews TH; Broghamer WL; Plok HC Jr. Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. An analysis of incidences and current trends. *Dis colon Rectum*. 1988; 31: 518-22.
446. Langevin MJ; Divatgons S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. *Am J Surg*. 1984; 147: 330-33.
447. Schuman BM; Simsek H; Lyons RC. The association of multiple colonic adenomatous polyps with cancer of the colon. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85: 356-59.
448. Bianchi A; Diloy R; Puig X. Influencia del hallazgo de pólipos sobre la incidencia de cáncer sincrónico colorectal. *Cir Esp*. 1989; 45: 203-06.

449. Brief DK; Brener BJ; Goldenkranz R. Defining the role of subtotal colectomy in the treatment of carcinoma of the colon. *Ann Surg.* 1991; 213: 248-51.
450. Lee TK; Barringer M; Myers RT; Sterchi J. Multiple primary carcinomas of the colon and associated extracolonic primary malignant tumours. *Ann Surg.* 1982; 195: 501-07.
451. Ekelund GR; Phil BO. Multiples carcinomas of the colon and rectum. *Cancer.* 1974; 33: 1630-34.
452. Chu DZ; Giacco G; Martin RG; Guinee VF. The significance of synchronous carcinoma and polyps in the colon and rectum. *Cancer.* 1986: 445-50.
453. Cerdán FJ; Díez M; Sanz M; Balibrea JL. Tumores sincrónicos de colon y recto. *Rev Cir Iberoam.* 1992; 1: 25-29.
454. Cunliffe WJ; Hasleton PS; Tweedle DEF; Schofield PF. Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg.* 1984; 71: 941-43.
455. Welch JP. Multiple colorectal tumours. An appraisal history and therapeutic options. *Am Surg.* 1981; 142: 274-80.
456. Kieffer PJ; Thorson AG; Christiansen MA. Metachronous colorectal cancer. *Dis Col Rectum.* 1986; 29: 378-82.
457. Rankin FW; Broders AC. Factors influencing prognosis in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1928; 46: 660-67.
458. Grinnell RS. Degradation and prognosis of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1939; 109: 500-33.
459. Sugarbaker PH; McDonald J; Gunderson L. Colorectal cancer. In De Vita V; Hellman S; Rosenberg SA. Principles and practice of oncology. Philadelphia. JB Lippincott and Co. 1981.
460. Thomas GD; Dixon MF; Sweetin NC. Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma. *J Clin Pathol.* 1983; 36: 385-91.

461. Madsen PM; Brendstrup O. Carcinoma recti: the predictive value of diagnostic biopsies for histological grade. *Dis Col Rectum*. 1985; 28: 677-78.
462. Wiggers T; Arends JW; Schutte B; Volovics L; Bosman FT. A multivariate analysis of pathological prognostic indicators in large bowel cancer. *Cancer*. 1988; 61: 386-95.
463. Halvorsen TB; Seim E. Degree of differentiation in colorectal adenocarcinomas: A multivariate analysis of the influence on survival. *J Clin Pathol*. 1988; 41: 532-37.
464. Kokal WA; Duda RB; Azumi N. Tumour DNA content in primary and metastatic colorectal carcinoma. *Arch Surg*. 1986; 121: 1434-39.
465. Umpleby HC; Ramson RL; Willianson RCN. Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Br J Surg*. 1985; 72: 715-18.
466. Carlon CA; Fabri G; Pagnini CA. Prognostic correlations of operable carcinoma of the rectum. *Dis Col Rectum*. 1985; 28: 47-50.
467. Jass J. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol*. 1986; 39: 585-89.
468. Arends JW; Wiggers T; Thijs CT; Verstijnen C; Swaen GJV; Bosman FT. The value of secretory component immunoreactivity in diagnosis and prognosis of colorectal cancers. *Am J Clin Pathol*. 1984; 82: 267-74.
469. Isaacson P. Immunoperoxidase study of secretory immunoglobulin system in colonic neoplasia. *J Clin Pathol*. 1982; 34: 13-25.
470. Lampert IA; Kirkland S; Farrell S; Borysiewicz LK. HLA-DR expression in a human colon carcinoma cell line. *J Pathol*. 1985; 146: 337-44.
471. Dukes CE; Bussey HJ. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer*. 1958; 12: 309-20.

472. Dukes CE; Bussey HJ. The Venous spread in rectal cancer. *Proc R Soc Med.* 1941; 34: 571-73.
473. Talbot JC; Ritchie S; Leighton M; Hughes AO; Bussey HJR; Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg.* 1980; 67: 439-42.
474. Shirouzu K; Isomoto H; Kakegawa T; Morimatsu M. A prospective clinicopathologic study of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg.* 1991; 162: 216-22.
475. Horn A; Dahl O; Morild I. The role of venous and neural invasion on survival in rectal adenocarcinoma. *Dis Col Rectum.* 1990; 33: 598-601.
476. Knudsen JB; Nilson T; Sprechler M; Johansen A; Christensen N. Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with resectable cancer of the rectum. *Dis Col Rectum.* 1983; 26: 613-17.
477. Krasna MJ; Flancbaum L; Cody FP; Shneibaum S Ari GB. Vascular and neural invasion of veins by carcinoma of rectum; incidence and prognostic significance. *Cancer.* 1988; 61: 1081-23.
478. Minsky BD; Mies C; Rich TA; Recht A; Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: the influence of blood vessels invasion. *J Clin Oncol.* 1988; 6: 119-27.
479. Horn A; Dahl O; Morild I. Venous and neural invasion as predictor of recurrence in rectal adenocarcinomas. *Dis Col Rectum.* 1991; 34: 798-804.
480. Geraghty JM; Williams CB; Talbot IC. Malignant colorectal polyps: venous invasion and successful treatment by endoscopic polypectomy. *Gut.* 1991; 32: 774-78.
481. Talbot JC; Ritchie S; Leighton M; Hughes AO; Bussey HJR; Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology.* 1981; 5: 141-63.

482. Lockhart-Mummery JP. Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. *Br J Surg.* 1927; 14: 110-24.
483. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol.* 1932; 35: 323-32.
484. Turnbull RB Jr. The no-touch isolation technique of resection. *JAMA.* 1975; 231: 1181-82.
485. Kirklin JW; Dockerty MB; Waugh JM. The role of the peritoneal reflection in the prognosis of carcinoma of the rectum and sigmoid colon. *Surg Gynecol Obstet.* 1949; 88: 326-31.
486. Astler JB; Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1954; 139: 846-51.
487. Gabriel WB; Dukes CB; Bussey HJ. Lymphatic spread in cancer of the rectum. *Br J Surg.* 1935; 23: 395-13.
488. AJCC. Manual for staging of cancer. 3rd ed. Beahrs OH; Henson DE; Hutter RV; Myers MH. Philadelphia. 1988. JB Lippincott.
489. UICC. TNM classification of malignant tumours. 4th ed. Hermanek P; Sosin LH. Berlin. 1987. Springer.
490. Denoix PF. French Ministry of Public Health National Institute of Hygiene. Monograph N° 4. Paris. 1954.
491. Whittaker DT; Murray JL; Smart CR. The prognosis after surgical treatment for carcinoma of the rectum. *Br J Surg.* 1976; 63: 384-88.
492. McDermott FT; Hughes ESR; Phil E; Milne BR; Prige AB. Comparative results of surgical management of single carcinomas of the colon and rectum: a series of 1939 patients managed by one surgeon. *Br J Surg.* 1981; 68:850-55.

- 493. Mettlin C; Natarajan N; Mittelman A; Smart CR; Murphy GP.** Management and survival of adenocarcinoma of the rectum in the United States: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Oncology*. 1982; 39: 265-73.
- 494. Bear HD; McIntyre J; Burns HJ; Jarret F; Wilson RE.** Colon and rectal carcinoma in the west of Scotland. Symptoms, histologic characteristics and outcome. *Am J Surg*. 1984; 147: 441-46.
- 495. Stower MJ; Hardcastle JD.** The results of 115 patients with colorectal heated an 8 year period in a single hospital. *Euro J Surg Oncol*. 1985; 11: 119-23.
- 496. Dukes CE.** The spread of cancer of the rectum. *Br J Surg*. 1929; 17: 643-48.
- 497. Davis NC; Evans EB; Cohen JR; Theille DE.** Staging for colorectal cancer. The Australian clinico-pathological staging (ACPS) system compared with Dukes' system. *Dis Col Rectum*. 1984; 27: 707-13.
- 498. Habib NA; Peck MA; Swyer CN; Blaxland JW; Luck RJ.** Does fixity affect prognosis in colorectal tumours? *Br J Surg*. 1983; 70: 423-24.
- 499. Jass JR; Path MR; Love SB.** Prognosis value' of direct spread in Dukes C cases of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1989; 32: 477-80.
- 500. Wood CB; Gillis CR; Hole D; Malcolm AJ; Blumbart AH.** Local tumor invasion as prognostic factor in colorectal cancer. *Br J Surg*. 1981; 68: 326-28.
- 501. Eldar S; Kemeny MM; Terz JJ.** Extended resections for carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 1985; 161: 319-22.
- 502. Duncan W; Smith AN; Freedman LF.** Clinico-pathological features of prognosis significance in operable rectal cancer in 17 centres in the U.K. *Br J Surg*. 1984; 50: 435-42.
- 503. Sthale E; Glimelius B; Bergstrom R; Phalman L.** Preoperative clinical pathological variables in prognostic evaluation of patients with rectal cancer. *Acta Chir Scan*. 1988; 154: 231-39.

504. Zorzitto M; Germanson T; Cummings B; Boyd NF. A method of clinic prognostic staging for patients with rectal cancer. *Dis Col Rectum*. 1982; 25: 759-65.
505. Wolmark N; Fisher ER; Wieand HS. The prognostic value of the modifications of the Dukes C class of colorectal cancer. An analysis of the NASBP trials. *Ann Surg*. 1986; 203: 115-22.
506. Newland RC; Chapuis PH; Smyth EJ. The prognostic value of substaging colorectal carcinoma: a prospective study of 1117 cases with standardized pathology. *Cancer*. 1987; 60: 852-57.
507. Díaz Aguirregoitia FJ; Garcia-Alonso I; Ururburu I; Portugal V; Alonso Varona A; Echevarría A. Valor pronóstico del ADN nuclear de 106 tumores colorrectales, medido por microespectrocitometría. *Rev Esp Enf Ap Digest*. 1993; 83: 421-28.
508. Bottger TC; Gabbert HE; Stockel M. DNA image cytometry: a prognostic tool in rectal cancer. *Dis Col Rectum*. 1992; 35: 436-43.
509. Dorman A; Graham D; Curran B. Ploidy of smooth muscle tumours: retrospective analysis study of formaline fixed paraffin wax embedded tissue. *J Clin Pathol*. 1990; 43: 465-68.
510. Hiddemann W; Schumann J; Andreef M. Convention of nomenclature for DNA cytometry. *Cytometry*. 1984; 5: 445-46.
511. Ellis CN; Burnette JJ; Sedlack R. Prognostic applications of DNA analysis in solid malignant lesions in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1991; 173: 329-42.
512. Bianchi A; Mallofré C; Serrano A; Suñol J; Barja J; Ubach M. Estudio del ADN como factor pronóstico en cáncer colorrectal. Análisis retrospectivo de 34 pacientes. *Rev Esp Enf Ap Digest*. 1993; 84:100-04.

513. Bauner BF; Tomas de la Vega JE; Roseman D. Should flow cytometric DNA analyses precede definitive surgery for colon carcinoma? *Ann Surg.* 1986; 202: 740-44.
514. Armitage NC; Robins RA; Evans DF; Turner DR; Baldwins RW; Hardcastle JD. Tumour cell DNA contents in colorectal cancer in its relationship to survival. *Br J Surg.* 1985; 72: 828-30.
515. Quirke P; Dixon MF, Clayden AD; Durley P; Dyson J. Prognostic significance of the DNA aneuploidy and cell proliferation in rectal adenocarcinomas. *J Pathol.* 1987; 151: 285-91.
516. Witzig TE; Loprinzi CL; Gonchoroff NJ. DNA ploidy and cell Kinetic measurements as predictors of recurrence and survival in stages B2 and C colorectal adenocarcinoma. *Cancer.* 1991; 68: 879-88.
517. Armitage NC; Robins RA; Evans DF; Turner DR; Baldwins RW; Hardcastle JD. The influence of tumour cell DNA abnormalities on survival in colorectal cancer. *Br J Surg.* 1985; 72; 828-30.
518. Jass JR; Mukawa K; Gho HS; Love SB; Capellaros J. Clinical importance of DNA content in rectal cancer measured by flow cytometry. *J Clin Pathol.* 1989; 42: 254-59.
519. Albe X; Vassilakos P; Helfer-Guarnori K. Independent prognostic value of ploidy in colorectal cancer. A prospective study using image cytometry. *Cancer.* 1990; 66: 1168-75.
520. Kokał WA; Sheibani K; Terz J. Tumour DNA content in the prognostic of colorectal cancer. *JAMA.* 1986; 255: 3123-27.
521. Melamed MR; Enker WE; Banner P; Janov A. Flow cytometry of colorectal carcinoma with three-years follow-up. *Dis Col Rectum.* 1986; 29: 184-86.
522. Rognum TO; Thoruk E; Lund E. Survival of large bowel carcinoma patients with different DNA ploidy. *Br J Cancer.* 1987; 56: 633-36.

523. Kouri M; Pyhonen S; Mecklin JP. Prognostic value of DNA ploidy in colorectal carcinoma: A prospective study. *Br J Cancer*. 1990; 62: 976-81.
524. Schutte B; Reynders MMJ; Wiggers T. Retrospective analysis of the prognostic significance of DNA content and proliferative activity in large bowel carcinoma. *Cancer Res*. 1987; 47: 5494-96.
525. Chang KJ; Enker WE; Melamed M. Influence of tumour cell DNA ploidy on the natural history of rectal cancer. *Am J Surg*. 1987; 153: 184-88.
526. Muñoz de la Espada JB; García J; Orfao A; López A; Urrutia M; Cuadrado F; Gómez A. Utilidad de la citometría de flujo en la predicción de la recidiva en el cáncer colorrectal (estudio de una serie a 3 años). *Cir Esp*. 1995; 58: 102-06.
527. Moran MR; Rothemberger DA; Goldberg SM. Cálculo individualizado de la probabilidad de curación después de reseccionar un carcinoma de recto. *Cir Esp*. 1992; 52: 181-84.
528. Herman CJ. Cytometric DNA analysis in the management of cancer. Clinical and laboratory considerations. *Cancer*. 1992; 69: 1553-56.
529. Kkan S; Raza A; Petrelli N; Mittleman A. In vivo determinations of labelling index of metastatic colorectal carcinoma and normal colonic mucosa using intravenous infusion of bromodeoxyuridine. *J Surg Oncol*. 1988; 39: 114-18.
530. Mitmaker B; Begin LR; Gordon PH. Nuclear shape as a prognostic discriminant in colorectal carcinoma. *Dis Col Rectum*. 1991; 34: 249-59.
531. Heimann TM; Cohen RD; Szporn A; Gil J. Correlation of nuclear morphometry and DNA ploidy in rectal cancer. *Dis Col Rectum*. 1991; 34: 449-54.
532. Ovaska J; Jarvinen H; Kujari H; Perttinen I; Mecklin JP. Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. *Am J Surg*. 1990; 159: 593-96.
533. Steele G Jr. Follow-up plans after treatment of primary colon and rectum cancer. *World J Surg*. 1991; 15: 583-88.

- 534. Gunderson LL; Sosin H.** Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. *Cancer*. 1974; 34: 1278-81.
- 535. Guttormsen AB; Holm JC; Horn A; Soreide O.** Follow-up of patients with large bowel cancer: a critical evaluation. *Acta Chir Scand*. 1984; 150: 325-30.
- 536. Vernava AM; Longo WE; Virgo KS; Coplin MA; Wade TP; Johnson FE.** Current follow-up strategies after resection of colon cancer. Results of a survey of members of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum*. 1994; 37: 573-83.
- 537. Lockhart-Mummery HE; Ritchie JK; Hawley PR.** The results of surgical treatment for carcinoma of the rectum at St. Marks' Hospital from 1948 to 1972. *Br J Surg*. 1976; 63: 673-77.
- 538. Sexe R; Miedema BW.** Carcinoma de recto. Avances terapéuticos que reducen los índices de recurrencia y prolongan la supervivencia. *JANO*. 1994; 46: 1337-42.
- 539. Cox DR.** Regression models and life tables. *J R Stat Soc*. 1972; 34: 187-220.
- 540. Scott NA; Rainwater LM; Wieand HS; et al.** The relative prognostic value of the flow cytometric DNA analysis and conventional clinicopathologic criteria in patients with operable rectal carcinoma. *Dis Col Rectum*. 1987; 30: 513-20.
- 541. Calvo Sancho JJ; Lamata F; García FA; Lagos J; Cerdán R; Ortiz J; González M.** Cirugía del cáncer de recto: análisis retrospectivo de dos décadas 1970-1990 (II). Aspectos terapéuticos y de supervivencia. *Cir Esp*. 1993; 54: 423-29.
- 542. Evans JT; Vana J; Aronoff BL; Baker HW; Murphy GP.** Management and survival of carcinoma of the colon: Results of a National Survey by the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1978; 188: 716-20.

- 543. Martínez M; Camacho J; Asencio F; García A; Grau E; García V; Delgado F.** Tratamiento quirúrgico del cáncer de colon: revisión de 175 casos. *Rev Esp Enf Digest.* 1989; 75: 459-63.
- 544. Enríquez-Navascués JM; Camuñas J; Nuño J; Devesa JM; García A; Morales V; Salvador JL.** Factores pronósticos del cáncer colorrectal. Revisión clínica. *Oncología.* 1987; 10: 331-38.
- 545. Cole WH.** Cáncer de colon y recto. *Clin Quir Norteamérica,* 4: 1972: 871-82.
- 546. Rivas J; Romero JM; Robles MI; Garrido H; Garrido F.** Significación pronóstica del estadio anatomopatológico en la supervivencia del cáncer colorrectal. *Cir Esp;* 1985; 39:448-52.
- 547. González JJ; Navarrete F; Peláez C; Martínez A; Aza J.** Pronóstico del cáncer colorrectal con metástasis hepáticas sincrónicas. *Rev Esp Enf Digest.* 1992; 82: 154-58.
- 548. Seefeld PH; Barga JA.** The spread of carcinoma of the rectum: invasion of lymphatic, veins and nerves. *Ann Surg.* 1943; 118: 76-80.
- 549. Northover JMA.** Carcinoembryonic antigen and recurrent colorectal cancer. *Br J Surg.* 1985; 72: S44-46.
- 550. Deans GT; Parks TG; Rowlands BJ; Spence RA.** Prognostic factors in colorectal cancer. *Br J Surg.* 1992; 79: 608-13.
- 551. Kromborg O.** EWOC-3 Conference Papers. Staging and surgery for colorectal cancer. *Euro J Cancer.* 1993; 29A: 575-83.

4

1

VIII. ANEXOS.

ANEXO I.

TABLAS DE SUPERVIVENCIA DE LAS VARIABLES DE TIPO CLÍNICO.

VARIABLE	CATEGORÍA	CASOS	% SUPERVIVENCIA LOS 5 AÑOS	% SUPERVIVENCIA A LOS 10 AÑOS	p
Año	1.965-1.975	140	29.0	27.1	p= 0.0001
	1.976-1.985	218	33.5	28.4	
	1.986-1.995	182	47.0	43.7	
Sexo	Varón	265	40.2	33.4	p= 0.4622
	Mujer	275	33.9	31.2	
Edad	< 71	346	26.2	19.2	p= 0.0878 p= 0.3089
	> 70	133	39.5	34.8	
	< 40	32	30.4	30.4	
	41-55	111	40.0	35.2	
	56-70	201	40.7	34.9	
Antecedentes familiares	No	395	32.7	28.1	p= 0.0041
	Si	77	56.5	51.5	
Antecedentes personales de cáncer	No	352	30.9	26.9	p= 0.0001
	Si	160	49.8	45.1	
Antecedentes personales digestivos	No	290	31.6	28.5	p= 0.0805
	Si	219	43.9	37.9	
Enfermedades asociadas	No	385	32.3	29.6	p= 0.0047
	Si	124	49.9	38.9	
Primer síntoma	Dolor	157	37.2	34.1	p= 0.0639
	Rectorragia	114	47.2	37.6	
	Tránsito	127	24.3	19.4	
	General	36	39.5	39.5	
	Ninguno	11	60.0	60.0	
Tiempo evolución de los síntomas	0	13	46.7	46.7	p= 0.2915
	0-3	179	34.0	29.9	
	3-6	85	42.3	35.3	
	6-9	36	48.2	48.2	
	9-12	71	38.6	32.2	
	> 12	62	25.0	19.5	
Alteración del tránsito	No	183	44.1	37.1	p= 0.1421
	Si	310	31.2	28.1	
Hemorragia	No	221	30.4	29.3	p= 0.0216
	Si	273	40.3	32.0	
Tipo hemorragia	Melena	28	40.2	40.2	p= 0.9966
	Rectorragia	224	39.0	29.8	
Dolor	No	179	38.3	29.5	p= 0.2510
	Si	313	33.7	30.7	
General	No	318	39.9	32.9	p= 0.0001
	Si	175	27.9	27.9	
Peso	No	279	38.9	33.7	p= 0.0142
	Si	214	30.9	27.1	
Cuanto peso	< 6	639	45.3	45.3	p= 0.0227
	> 5	108	27.4	19.0	
Tenesmo	No	417	35.5	32.6	p= 0.7230
	Si	76	35.9	24.8	
Mucorrea	No	425	35.7	31.5	p= 0.7079
	Si	68	34.8	29.0	

ANEXO I (Continuación).

TABLAS DE SUPERVIVENCIA DE LAS VARIABLES DE TIPO CLÍNICO.

VARIABLE	CATEGORÍA	CASOS	% SUPERVIVENCIA LOS 5 AÑOS	% SUPERVIVENCIA A LOS 10 AÑOS	p
Tumor palpable	No	390	33.6	28.0	p= 0.7568
	Si	105	41.5	41.5	
Hepatomegalia	No	448	35.2	30.3	p= 0.8564
	Si	46	38.1	38.1	
Forma de presentación	Normal	414	40.2	34.5	p= 0.0137
	Complicada	126	26.8	25.3	
Situación Clínica	Normal	414	40.2	34.5	p= 0.0003
	Ocluido	92	32.3	30.4	
	Perforado	23	13.5	13.5	
	Fistulizado	11	0 (1)	-	
Analítica	Anemia (< 4)	104	38.9	38.9	p= 0.9945
	Leucocitosis	89	30.9	30.9	
	Hb (< 12)	103	33.3	33.3	
	Hipoproteïnemia	27	29.1	29.1	
	Elevación FA	16	8.9	8.9	
	Elevación LDH	27	15.0	15.0	
	Sangre heces	27	33.4	33.4	
CEA previo	< 6	71	55.9	55.9	p= 0.0082
	> 5	51	39.1	39.1	
αfetoproteína previo	< 11	52	62.0	-	p= 0.9701
	> 10	4	0 (2)	-	
Ca 50 previo	< 26	13	0 (3)	-	p= 0.00188
	> 25	5	0 (4)	-	
Ca 19.9 previo	< 38	11	0 (5)	-	p= 0.6547
	> 37	6	0 (6)	-	
Ca 125 previo	< 36	18	0 (7)	-	p= 0.5402
	> 35	3	0 (8)	-	
CEA postquirúrgico	< 6 *	103	56.6	56.6	p= 0.0001 *
	> 5 *	24	34.9	0 (9)	
	< 6	104	55.8	55.8	p= 0.0001
	> 5	25	33.4	0 (10)	
αfetoproteína postquirúrgica	< 11	61	61.4	61.4	p= 0.6063
	> 10	1	0 (11)	-	
	< 11 *	61	61.4	61.4	p= 0.6565 *
	> 10 *	1	0 (12)	-	
Ca 50 postquirúrgico	< 26 *	70	27.6	19.7	p= 0.2198 *
	> 25 *	3	0 (13)	-	
Ca 19.9 postquirúrgico	< 38 *	26	78.3	0	p= 0.0001 *
	> 37 *	3	0 (14)	-	
Ca 195 postquirúrgico	< 11 *	5	80	-	p= 0.6517 *
	> 10 *	1	0 (15)	-	
Ca 125 postquirúrgico	< 36 *	10	0 (16)	-	p= 0.1481 *
	> 35 *	10	0 (17)	-	

* = Casos resecaados.

(1)= 4% viven 1 año. (2)= 66.6 % viven 3 años. (3)= 100 % viven 2 años. (4)= 33.3 % viven 3 años. (5)= 85.7 % viven 3 años. (6)= 100 % viven 3 años. (7)= 92.3 % viven 4 años. (8)= 100 % viven 2 años. (9)= 34.9 % viven 8 años. (10)= 33.4 % viven 8 años. (11)= 100 % viven 4 años. (12)= 100 % viven 4 años. (13)= 100 % viven 4 años. (14)= 50 % viven 1 año. (15)= 0 % viven 1 año. (16)=78.9 % viven 4 años. (17)= 100 % viven 2 años.

ANEXO II.

TABLAS DE SUPERVIVENCIA DE LAS VARIABLES DE TIPO TERAPÉUTICO.

VARIABLE	CATEGORÍA	CASOS	% SUPERVIVENCIA LOS 5 AÑOS	% SUPERVIVENCIA A LOS 10 AÑOS	p
Indicación	Programada	431	38.9	33.3	p= 0.2310
	Urgente	109	29.8	28.1	
Tipo cirugía	Exploración	16	0 (1)	-	p= 0
	Colostomía	70	0 (2)	-	
	Derivación	21	0 (3)	-	
	Resección	433	47.4	41.5	
Resecabilidad	No	107	0 (4)	-	p= 0
	Si	433	47.4	41.5	
Momento resección	Primaria	397	49.0	43.3	p= 0.2308
	Secundaria	36	32.2	26.4	
Etapas resección	Una	357	49.5	44.3	p= 0.1443
	Dos	51	40.0	32.0	
	Tres	25	34.4	24.6	
Tipo de resección	Colectomía	250	52.5	48.3	p= 0.5375
	Resección anterior	74	34.1	24.2	
	Amputación Miles	108	43.4	36.5	
Resección rectal **	Resección anterior	74	34.1	24.2	p=0.2847 **
	Amputación Miles	108	43.4	36.5	
Magnitud de la resección	Segmentaria	133	44.6	28.4	p= 0.1198
	Sectorial	281	49.3	47.1	
	Segmentaria **	36	35.2	26.4	p= 0.2573 **
	Sectorial **	81	44.8	37.9	
Reconstrucción	No	128	50.1	44.2	p= 0.1116
	Si	303	46.2	40.4	
Anastomosis	Primaria	269	50.1	44.6	p= 0.2515
	Secundaria	56	36.8	31.9	
Protección anastomosis	Sin colostomía	274	50.9	46.6	p= 0.1697
	Con colostomía	48	37.6	27.7	
Radicalidad	No	57	3.8	-	p= 0
	Si	337	56.7	49.4	
Cirugía ampliada	No	79	44.0	44.0	p= 0.4271
	Si	20	41.8	41.8	
Cirugía asociada	No	417	39.3	33.6	p= 0.1939
	Si	85	26.7	26.7	
Sutura	Manual	216	45.7	41.2	p= 0.2772
	Mecánica	108	51.7	42.5	
	Manual **	22	30.3	22.7	p= 0.7845 **
	Mecánica **	42	38.4	30.7	
Bordes	Libres	409	46.8	40.7	p= 0.2205
	Infiltrado	7	- (5)	88.8	
Distancia a los bordes de resección	< 3	48	49.5	47.0	p= 0.0699 (c.s)
	> 2	165	61.9	61.9	
	< 4	63	48.2	45.2	p= 0.1318
	> 3	143	57.9	57.9	
	< 3 **	23	36.9	36.9	p= 0.0289
	> 2 **	80	64.8	64.8	

* = Casos resecados. ** = En tumores rectales.

(1)= 6.2 % viven 1 año. (2)= 2.3 % viven 2 años. (3)= 19 % viven 1 año. (4)= 1.5 % viven 2 años.

(5)= 45 % viven 3 años.

ANEXO II (Continuación).

TABLAS DE SUPERVIVENCIA DE LAS VARIABLES DE TIPO TERAPÉUTICO.

VARIABLE	CATEGORÍA	CASOS	% SUPERVIVENCIA LOS 5 AÑOS	% SUPERVIVENCIA A LOS 10 AÑOS	p
Transfusión	No	72	75.3	75.3	p= 0.4005
	Si	34	61.2	61.2	
Cirujano	Mas experiencia *	170	56.2	43.1	p= 0.4114 *
	Menos experiencia	49	45.1	45.1	
Morbilidad	No	390	37.4	32.3	p= 0.5026
	Si	150	35.1	31.2	
	No *	235	50.3	43.5	p= 0.0187 *
	Si *	102	41.2	36.6	
Complicaciones quirúrgicas	No	413	37.7	32.7	p= 0.3591
	Si	127	33.4	29.9	
	No *	33	60.5	43.8	p= 0.0111
	Si *	112	38.9	34.8	
Complicaciones médicas	No	499	36.2	31.4	p= 0.9798
	Si	41	44.8	44.8	
	No *	397	47.3	41.0	p= 0.5278
	Si *	36	52.2	52.2	
Tratamiento adyuvante	No	365	49.6	43.8	p= 0.8105
	Si	44	54.8	41.1	
Tratamiento paliativo	No	163	2.1	-	p= 0.0172
	Si	15	0	-	
	No *	65	6.5	-	p= 0.5794 *
	Si *	11	0	-	

* = Casos resecados. ** = En tumores rectales.

(1)= 6.2 % viven 1 año. (2)= 2.3 % viven 2 años. (3)= 19 % viven 1 año. (4)= 1.5 % viven 2 años.
(5)= 45 % viven 3 años.

ANEXO III.

TABLAS DE SUPERVIVENCIA DE LAS VARIABLES DE TIPO ANATOPATOLÓGICO.

VARIABLE	CATEGORÍA	CASOS	% SUPERVIVENCIA LOS 5 AÑOS	% SUPERVIVENCIA A LOS 10 AÑOS	p
Localización	Ciego	43	48.8	48.8	p= 0.5537
	Ascendente	23	29.2	29.2	
	Hepático	32	67.6	67.6	
	Transverso	24	41.9	41.9	
	Esplénico	21	14.1	14.1	
	Descendente	34	41.6	41.6	
	Sigma	148	42.6	31.8	
	Recto	222	28.0	23.2	
	Varios	10	27.7	0 (1)	p= 0.6329
	Colon derecho	120	47.4	47.4	
	Colon izquierdo	199	38.9	31.4	
	Recto	222	28.1	23.4	p= 0.4153
	Colon	319	41.7	37.5	
	Recto	222	28.1	23.4	p= 0.1707 *
	Colon derecho *	95	62.7	62.7	
	Colon izquierdo *	170	46.2	36.9	p= 0.9586 *
	Recto *	165	39.1	32.5	
	Colon *	265	51.5	46.2	
	Recto *	165	39.1	32.5	
Distancia a la línea dentada	0-4	30	11.4	0 (2)	p= 0.7278
	5-9	54	23.1	23.1	
	9-14	53	22.9	22.9	
	15-18	31	53.9	22.0	
	0-4 *	22	19.0	0 (3)	p= 0.9300 *
	5-9 *	42	31.4	31.4	
	10-14 *	39	32.6	32.6	
	15-18 *	27	62.7	25.6	
Tamaño	Pequeño	50	47.5	30.9	p= 0.0010
	Mediano	84	45.5	45.5	
	Grande	166	34.9	28.5	
	Muy grande	88	28.1	24.3	
Medida tumoral *	0-2	43	51.7	36.9	p= 0.2100 *
	2-4	78	50.9	50.9	
	4-6	67	54.0	43.7	
	> 6	61	38.3	31.3	
Forma	Vegetante	223	45.3	38.5	p= 0.4358
	Ulcerado	116	32.4	27.6	
	Estenosante	130	44.0	38.0	
	Mixto	113	40.0	32.5	
Grado diferenciación *	Bien	223	59.7	51.7	p= 0.0070 *
	Moderado	51	52.3	47.8	
	Pobre	19	27.9	0 (4)	
Mucoide *	No	369	48.1	40.6	p= 0.1478 *
	Si	57	37.6	37.6	

* = Casos resecados. ** = En tumores rectales.

(1)= 27.7 % viven 7 años. (2)= 11.4 % viven 7 años. (3)= 19 % viven 7 años. (4)= 27.9 % viven 7 años.

ANEXO III (Continuación).

TABLAS DE SUPERVIVENCIA DE LAS VARIABLES DE TIPO ANATOMOPATOLÓGICO.

VARIABLE	CATEGORÍA	CASOS	% SUPERVIVENCIA LOS 5 AÑOS	% SUPERVIVENCIA A LOS 10 AÑOS	p
Infiltración *	No	344	46.4	41.3	p= 0.6190
	Si	42	50.2	43.0	*
Necrosis tumoral *	No	363	47.3	42.5	p= 0.4684
	Si	23	40.0	0 (5)	*
Invasión vascular *	No	378	47.1	41.6	p= 0.4747
	Si	8	0 (6)	-	*
Infiltración linfática *	No	375	47.2	41.5	p= 0.3843
	Si	11	33.5	33.5	*
Invasión perineural *	No	382	47.1	41.6	p= 0.4178
	Si	4	0 (7)	-	*
Invasión parietal *	Mucosa-submucosa	16	90.4	90.4	p= 0 *
	Muscular	28	58.9	45.8	
	Serosa	298	48.4	43.2	
	Vecinos	146	10.1	6.7	
Invasión ganglionar *	No	236	60.2	53.7	p= 0.0001
	Si	156	26.1	23.0	*
Invasión ganglionar *	No	236	60.2	53.7	p= 0 *
	Proximales (1-3)	58	58.0	50.3	
	Proximales (> 4)	13	15.6	0 (8)	
	Apicales	84	5.6	0 (9)	
Número de ganglios *	0	235	60.5	54.1	p= 0 *
	1-3	58	58.3	0 (10)	
	> 3	66	7.4	0 (11)	
	< 4	293	60.0	53.1	p= 0
	> 3	66	7.4	0 (12)	
Metástasis	M0	401	50.4	44.1	p= 0
	M1	123	1.8	-	
Número de metástasis	Única	11	20.6	0 (12)	p= 0.0041
	Múltiple	109	0 (13)	-	
Dukes *	A	28	83.3	83.3	p= 0 *
	B	184	62.5	55.2	
	C	121	40.5	33.7	
	D	55	1.4	-	
Astler *	A	17	93.1	93.1	p= 0 *
	B1	24	61.7	61.7	
	B2	182	62.8	54.7	
	C1	6	0 (14)	-	
	C2	114	40.7	33.9	
	D	55	0 (15)	-	
TNM *	I	33	80.0	80.0	p= 0 *
	II	154	61.6	53.2	
	III	120	42.6	35.9	
	IV	58	1.4	-	
Recurrencias *	No	270	80.8	80.8	p= 0 *
	Si	106	22.8	7.2	

* = Casos resecaados. ** = Tumores rectales.

(5)= 20.6 % viven 8 años. (6)= 16.9 % viven 3 años. (7)= 60 % viven 2 años. (8)= 15.6 % viven 9 años. (9)= 5.6 % viven 6 años. (10)= 50.5 % viven 9 años. (11)= 7.4 % viven 9 años. (12)= 20.6 % viven 6 años. (13)= 1.1 % viven 2 años. (14)= 45 % viven 4 años. (15)= 4.4 % viven 4 años.